

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Ciencias Químicas

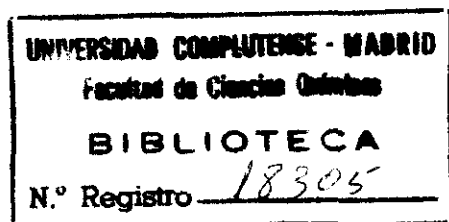
Departamento de Química Orgánica I

BIBLIOTECA UCM



5302454824

# SINTESIS Y REACTIVIDAD DE QUINONAS HETEROCICLICAS



Myrna Hernández Rodríguez

Madrid, 1993

Colección Tesis Doctorales. N.º 64/93

© Myrna Hernández Rodríguez

Edita e imprime la Editorial de la Universidad  
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía.  
Escuela de Estomatología. Ciudad Universitaria.  
Madrid, 1993.

Ricoh 3700

Depósito Legal: M-5998-1993



La Tesis Doctoral de D. MYRNA HERNANDEZ RODRIGUEZ  
Titulada "SINTESIS Y REACTIVIDAD DE QUINONAS HETEROCICLICAS"  
Director Dr. D. JOSE LUIS SOTO CAMARA Y D<sup>a</sup> MERCEDES PARDO ORTADO  
fue leida en la Facultad de CIENCIAS QUIMICAS  
de la UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID, el día  
de JULIO de 1992, ante el tribunal  
constituido por los siguientes Profesores:  
PRESIDENTE D. RAFAEL PEREZ ALVAREZ-OSBORIO  
VOCAL D. JOSE MARIA MARINAS RUBIO  
VOCAL D. CARMEN LOPEZ MARDOMINGO  
VOCAL D. VICENTE JESUS ARAN REDO  
SECRETARIO D. CARLOS SEOANE PRADO

habiendo recibido la calificación de

*Apto cum laude*

Madrid, a 6 de Julio de 1992.

EL SECRETARIO DEL TRIBUNAL.

*C. Seoane*

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS  
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA I

SINTESIS Y REACTIVIDAD DE  
QUINONAS HETEROCICLICAS

Dirigida por: Dr. D. José Luis Soto Cámara  
Catedrático de Química Orgánica  
Dra. D<sup>a</sup> Mercedes Pardo Criado  
Profesora Titular de Química Orgánica

Myrna Hernández Rodríguez

MADRID, 1992

La Tesis Doctoral de D<sup>a</sup> MYRNA HERNANDEZ RODRIGUEZ titulada "SINTESIS Y REACTIVIDAD DE QUINONAS HETEROCICLICAS" de la que fueron directores D. JOSE LUIS SOTO CAMARA Y D<sup>a</sup> MERCEDES PARDO CRIADO fue leida en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid el día 6 de Julio de 1992 ante el tribunal constituido por los siguientes Profesores:

PRESIDENTE: D. RAPHAEL PEREZ ALVAREZ-OSSORIO

VOCAL: D. JOSE MARIA MARINAS RUBIO

VOCAL: D<sup>a</sup> CARMEN LOPEZ MARDOMINGO

VOCAL: D. VICENTE JESUS ARAN REDO

SECRETARIO: D. CARLOS SEONE PRADO

habiendo recibido la calificación de APTO CUM LAUDE.

A mis padres, Bernardo y Provi  
A mi esposo, Bernardo

Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid bajo la dirección de los Profs. Drs. D. José Luis Soto Cámara y D<sup>a</sup> Mercedes Pardo Criado.

Mi más sincero agradecimiento al Prof. Dr. D. José Luis Soto Cámara por su acogida en el Departamento, por sus orientaciones e interés en el desarrollo de este trabajo.

Quiero expresar mi gratitud a la Prof. Dra. D<sup>a</sup> Mercedes Pardo Criado a quién debo mi formación investigadora y cuya constante dedicación e inestimable ayuda han sido fundamental en la realización de este trabajo.

Gracias al Prof. Dr. D. Fernando Gómez-Contreras por su colaboración.

Agradezco a mis compañeras de laboratorio Beatriz González Pascual y Belén Yruretagoyena Solesio por sus pacientes consejos. De igual modo quiero agradecer a Francisco Perandones y a Yolanda Peñas. Gracias a Juan José González Blázquez por su colaboración en la preparación de algunos de los compuestos.

Finalmente, mi agradecimiento a Luis y a Víctor y a todos aquellos que de un modo u otro me han ayudado durante todo este tiempo.

*INDICE*



	Págs.
1. <u>INTRODUCCION</u> .....	2
2. <u>ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS</u> .....	7
Tipos de diazaquinonas .....	8
Preparación y estabilidad de las diazaqui- nonas .....	11
Reacciones de las diazaquinonas .....	13
Transformaciones en los cicloaductos deri- vados de diazaquinonas .....	22
3. <u>EXPOSICION Y DISCUSION DE RESULTADOS</u> .....	28
3.1 SINTESIS DE HIDRAZIDAS CICLICAS .....	29
3.1.1 2,3-DIHIDROPIRROLO[1,2-d][1,2,4]TRIAZINA- -1,4-DIONA .....	32
3.1.2 5,6-DIHIDROPIRAZOLO[1,5-d][1,2,4]TRIAZINA- -4,7-DIONA .....	34
3.1.3 5,6-DIHIDRO-1H-PIRAZOLO[4,5-d]PIRIDAZINA- -4,7-DIONA .....	36

	Págs.
3.1.4 1-FENIL-5,6-DIHIDROPIRAZOLO[4,5-d]PIRIDAZI- NA-4,7-DIONA .....	37
3.1.5 5,6-DIHIDRO-1H-IMIDAZO[4,5-d]PIRIDAZINA-4,7- -DIONA .....	38
3.1.6 1-FENIL-5,6-DIHIDROIMIDAZO[4,5-d]PIRIDAZI- NA-4,7-DIONA .....	39
3.1.7 1-BENCIL-5,6-DIHIDROIMIDAZO[4,5-d]PIRIDAZI- NA-4,7-DIONA .....	40
3.1.8 5,6-DIHIDROISOXAZOLO[4,5-d]PIRIDAZINA-4,7- -DIONA .....	42
3.1.9 3-FENIL-5,6-DIHIDROISOXAZOLO[4,5-d]PIRIDA- ZINA-4,7-DIONA .....	43
3.1.10 5,6-DIHIDROOXAZOLO[4,5-d]PIRIDAZINA-4,7- -DIONA .....	44
3.1.11 2-FENIL-5,6-DIHIDROOXAZOLO[4,5-d]PIRIDAZI- NA-4,7-DIONA .....	45
3.1.12 3-FENIL-5,6-DIHIDROISOTIAZOLO[4,5-d]PIRIDA- ZINA-4,7-DIONA .....	46
3.1.13 5,6-DIHIDROTHIAZOLO[4,5-d]PIRIDAZINA-4,7- -DIONA .....	47
3.1.14 2-FENIL-5,6-DIHIDROTHIAZOLO[4,5-d]PIRIDAZI- NA-4,7-DIONA .....	48
3.2 REACCIONES DE CICLOADICION .....	50
3.2.1 Cicloaductos derivados de pirrolo[1,2-d]- [1,2,4]triazina-1,4-diona .....	51

# III

	Págs.
3.2.2 Cicloaductos derivados de pirazolo[1,5-d]- [1,2,4]triazina-4,7-diona .....	60
3.2.4 Cicloaductos derivados de 1-fenilpirazolo- [4,5-d]piridazina-4,7-diona .....	64
3.2.6 Cicloaductos derivados de 1-fenilimidazo- [4,5-d]piridazina-4,7-diona .....	71
3.2.7 Cicloaductos derivados de 1-bencilimidazo- [4,5-d]piridazina-4,7-diona .....	75
3.2.9 Cicloaductos derivados de 3-fenilisoxazolo- [4,5-d]piridazina-4,7-diona .....	80
3.2.11 Cicloaductos derivados de 2-feniloxazolo- [4,5-d]piridazina-4,7-diona .....	89
3.2.12 Cicloaductos derivados de 3-fenilisotiazo- lo[4,5-d]piridazina-4,7-diona .....	93
3.2.14 Cicloaductos derivados de 2-feniltiazolo- [4,5-d]piridazina-4,7-diona .....	98
3.3 TRATAMIENTO DE ADUCTOS EN MEDIO ACIDO .....	100
3.3.1 Cicloaductos derivados de pirrolo[1,2-d] [1,2,4]triazina-1,4-diona y pirazolo[1,5-d]- [1,2,4]triazina-4,7-diona .....	107
3.3.4 Cicloaductos derivados de 1-fenilpirazolo- [4,5-d]piridazina-4,7-diona .....	116
3.3.6 Cicloaductos derivados de 1-bencilimidazo- [4,5-d]piridazina-4,7-diona .....	121
3.3.9 Cicloaductos derivados de 3-fenilisoxazolo-	

	Págs.
[4,5-d]piridazina-4,7-diona y 3-feniliso-	
tiazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona .....	126
3.3.11 Cicloaductos derivados de 2-feniloxazolo-	
[4,5-d]piridazina-4,7-diona y 2-feniltiazo-	
lo[4,5-d]piridazina-4,7-diona .....	134
4. <u>PARTE EXPERIMENTAL</u> .....	142
4.1 2,3-DIHIDROPIRROLO[1,2-d][1,2,4]TRIAZINA-	
-1,4-DIONA	
4.1.1 Síntesis .....	145
4.1.2 Reacciones de cicloadición .....	147
4.1.3 Tratamiento de aductos en medio ácido .....	151
4.2 5,6-DIHIDROPIRAZOLO[1,5-d][1,2,4]TRIAZINA-	
-4,7-DIONA	
4.2.1 Síntesis .....	156
4.2.2 Reacciones de cicloadición .....	159
4.2.3 Tratamiento de aductos en medio ácido .....	162
4.3 5,6-DIHIDRO-1H-PIRAZOLO[4,5-d]PIRIDAZINA-	
-4,7-DIONA	
4.3.1 Síntesis .....	164
4.3.2 Reacciones de cicloadición .....	166
4.4 1-FENIL-5,6-DIHIDROPIRAZOLO[4,5-d]PIRIDAZI-	
NA-4,7-DIONA	
4.4.1 Síntesis .....	167
4.4.2 Reacciones de cicloadición .....	168
4.4.3 Tratamiento de aductos en medio ácido .....	171

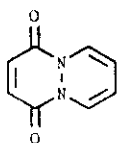
		Págs.
4.5	5,6-DIHIIDRO-1H-IMIDAZO[4,5-d]PIRIDAZINA-4,7-DIONA	
4.5.1	Síntesis .....	175
4.5.2	Reacciones de cicloadición .....	176
4.6	1-FENIL-5,6-DIHIIDROIMIDAZO[4,5-d]PIRIDAZI-NA-4,7-DIONA	
4.6.1	Síntesis .....	177
4.6.2	Reacciones de cicloadición .....	180
4.7	1-BENCIL-5,6-DIHIIDROIMIDAZO[4,5-d]PIRIDAZI-NA-4,7-DIONA	
4.7.1	Síntesis .....	183
4.7.2	Reacciones de cicloadición .....	184
4.7.3	Tratamiento de aductos en medio ácido .....	187
4.8	5,6-DIHIIDROISOXAZOLO[4,5-d]PIRIDAZINA-4,7-DIONA	
4.8.1	Síntesis .....	191
4.9	3-FENIL-5,6-DIHIIDROISOXAZOLO[4,5-d]PIRIDAZINA-4,7-DIONA	
4.9.1	Síntesis .....	193
4.9.2	Reacciones de cicloadición .....	194
4.9.3	Tratamiento de aductos en medio ácido .....	199
4.10	5,6-DIHIIDROOXAZOLO[4,5-d]PIRIDAZINA-4,7-DIONA	
4.10.1	Síntesis .....	200
4.11	2-FENIL-5,6-DIHIIDROOXAZOLO[4,5-d]PIRIDAZI-NA-4,7-DIONA	

	Págs.
4.11.1	Síntesis ..... 205
4.11.2	Reacciones de cicloadición ..... 208
4.11.3	Tratamiento de aductos en medio ácido ..... 210
4.12	3-FENIL-5,6-DIHIDROISOTIAZOLO[4,5-d]PIRIDA- ZINA-4,7-DIONA
4.12.1	Síntesis ..... 213
4.12.2	Reacciones de cicloadición ..... 214
4.12.3	Tratamiento de aductos en medio ácido ..... 217
4.13	5,6-DIHIDROTIAZOLO[4,5-d]PIRIDAZINA-4,7- -DIONA
4.13.1	Síntesis ..... 220
4.13.2	Reacciones de cicloadición ..... 221
4.14	2-FENIL-5,6-DIHIDROTIAZOLO[4,5-d]PIRIDAZI- NA-4,7-DIONA
4.14.1	Síntesis ..... 222
4.14.2	Reacciones de cicloadición ..... 224
4.14.3	Tratamiento de aductos en medio ácido ..... 227
5.	<u>RESUMEN Y CONCLUSIONES</u> ..... 231
6.	<u>BIBLIOGRAFIA</u> ..... 237

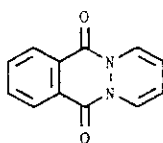
## ***1. INTRODUCCION***

## 1. INTRODUCCION

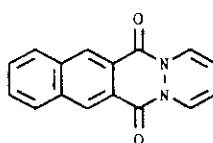
El sistema de piridazino[1,2-a]piridazina-1,4-diona (A) y sus analogos benzocondensados piridazino[1,2-b]ftalazina-6,11-diona (B) y benzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina-6,13-diona (C) han recibido una gran atención por su interés teórico y práctico en los últimos años<sup>1,2</sup>.



A



B



C

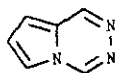
El estudio de estos sistemas, fácilmente asequibles por cicloadición de piridazina-3,6-diona, ftalazina-1,4-diona y benzo[g]ftalazina-1,4-diona a 1,3-dienos<sup>3-5</sup>, ha dado lugar al planteamiento y resolución de distintos problemas de índole estructural, especialmente en relación con sus aspectos conformacionales<sup>5</sup>, y de reactividad de los distintos



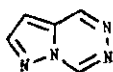
grupos funcionales presentes en su estructura<sup>2</sup>.

Por otra parte, un buen número de estos compuestos presenta actividad biológica en campos muy distintos: algunos se utilizan como reguladores del crecimiento de las plantas<sup>6</sup>, otros poseen una importante actividad antiaritmica<sup>7</sup> y otros son precursores de los ácidos piperazicos (derivados del ácido hexahidropiridazina-3-carboxílico)<sup>8</sup> o de los ácidos escuáricos (derivados de la 3-hidroxiciclobuteno-1,2-diona)<sup>9</sup>. A su vez, los compuestos derivados del esqueleto de tipo C son análogos nitrogenados de los aglicones de una gran variedad de antibióticos antraciclínicos<sup>10</sup> y en algun caso han mostrado una interesante actividad citostática<sup>11</sup>.

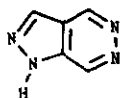
Ante estos resultados, nos ha parecido adecuado estudiar nuevos tipos de heterociclos condensados y por ello nos hemos propuesto la síntesis y el estudio químico de los sistemas quinónicos referibles a los siguientes esqueletos base:



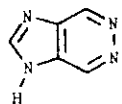
Pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazina (D)



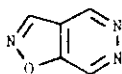
Pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazina (E)



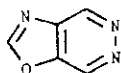
1H-Pirazolo[4,5-d]piridazina (E)



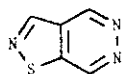
1H-Imidazo[4,5-d]piridazina (Q)



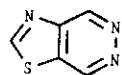
Isoxazolo[4,5-d]piridazina (H)



Oxazolo[4,5-d]piridazina (I)



Isotiazolo[4,5-d]piridazina (J)



Tiazolo[4,5-d]piridazina (K)

Con la síntesis de estos sistemas, se pretende estudiar la influencia de los diferentes anillos heterocíclicos pentagonales en el curso de las reacciones de cicloadición, especialmente la debida al heteroátomo adicional en los sistemas D y E sobre la reactividad y estabilidad del anillo diazaquinónico. Así mismo, es muy interesante conocer la reactividad de los cicloaductos obtenidos en la reacción de las

diazaquinonas pretendidas con diversos dienos.

Los puntos mas importantes del estudio realizado son los siguientes:

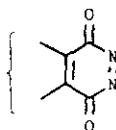
- Sintesis de las hidrazidas ciclicas precursoras.
- Generación "in situ" de las diazaquinonas.
- Reacciones de cicloadición.
- Acción de los ácidos sobre los cicloaductos obtenidos.

## 2. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

2.

ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

A principios de los años sesenta, se prepararon por primera vez compuestos del tipo 1, genéricamente denominados diazaquinonas, cuyo elevado carácter filodiénico les hace sustratos idóneos para la obtención de sistemas heterocíclicos

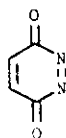


1

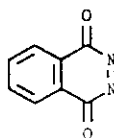
condensados mediante reacciones de cicloadición. Este hecho ha determinado que tanto la síntesis de compuestos con esta estructura como el estudio de su reactividad y propiedades experimentales un rápido desarrollo en el transcurso de los últimos años<sup>1,2</sup>.

### Tipos de diazaquinonas

Las primeras diazaquinonas estudiadas fueron la piridazina-3,6-diona (2) y la ftalazina-1,4-diona (3), obtenidas por Clement<sup>3</sup> y Kealy<sup>4</sup> por oxidación de las correspondientes hidrazidas cíclicas.



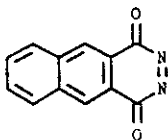
2



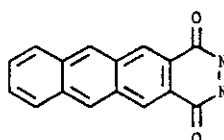
3

Posteriormente se han preparado compuestos análogos con distintos sustituyentes en el doble enlace carbono-carbono de 2<sup>4,5,12,13</sup> y en el anillo aromático de 3<sup>8,14-17</sup>.

También se han obtenido diazaquinonas con un mayor número de anillos aromáticos, como la benzo[g]ftalazina-1,4-diona (4)<sup>5,18</sup> y sus derivados<sup>17,19</sup> y la nafto[g]ftalazina-1,4-diona (5)<sup>14</sup>.



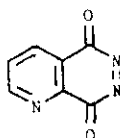
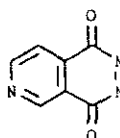
4



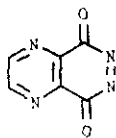
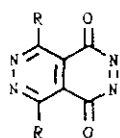
5

Por otra parte, se han preparado sistemas referibles a los anteriores en los que el anillo diazaquinónico se

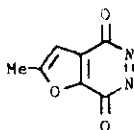
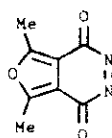
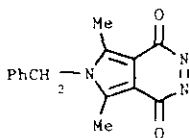
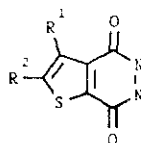
encuentra condensado con un heterociclo de cinco o seis eslabones. Entre ellos se encuentran compuestos que poseen un anillo de piridina, tales como la pirido[2,3-d]piridazina-5,8-diona (6) y la pirido[3,4-d]piridazina-1,4-diona (7)<sup>20</sup>, un

67

anillo de pirazina, como la pirazino[2,3-d]piridazina-5,8-diona (8)<sup>21</sup> o un anillo de piridazina, que aparece en la piridazino-[4,5-d]piridazina-1,4-diona (9)<sup>22</sup> y en su dimetilderivado (10)<sup>23</sup>.

89 : R - H10 : R - Me

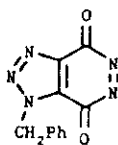
Por lo que se refiere a sistemas con anillos pentagonales, se han obtenido derivados de furano, como la 2-metilfuro[2,3-d]piridazina-4,7-diona (11)<sup>21</sup> y la 5,7-dimetilfuro[3,4-d]piridazina-1,4-diona (12)<sup>23</sup>, de pirrol, como la 6-bencil-5,7-dimetilpirrolo[3,4-d]piridazina-1,4-diona (13)<sup>23</sup>, y de tiofeno, como la 2-metil- y la 3-aminotieno[2,3-d]piridazina-4,7-diona (14, 15)<sup>20,24</sup>.

111213

14 :  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{H}$

15 :  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{NH}_2$

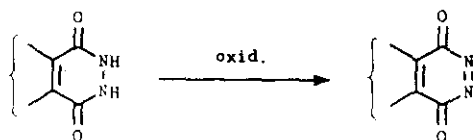
Recientemente, se ha preparado la 1-bencil[1,2,3]-triazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona (16)<sup>25</sup>, que es la primera diazaquinona conocida con un anillo pentagonal poliheteroatómico.

16



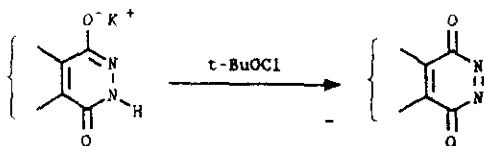
### Preparación y estabilidad de las diazaquinonas

Las diazaquinonas se preparan por oxidación directa de las correspondientes hidrazidas cíclicas con distintos oxidantes, tales como tetraacetato de plomo en acetonitrilo<sup>3</sup>,



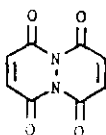
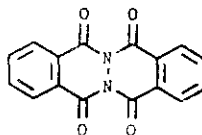
diclorometano<sup>3</sup> o benceno<sup>26</sup>, cloro en 1,2-dimetoxietano<sup>18</sup>, peróxido de níquel en diclorometano<sup>27</sup> o N-bromosuccinimida en diclorometano<sup>28</sup>.

También pueden obtenerse por oxidación de la sal potásica de la hidrazida con hipoclorito de *tert*-butilo en acetona anhidra a  $-70^{\circ}\text{C}$ <sup>4,6</sup>.

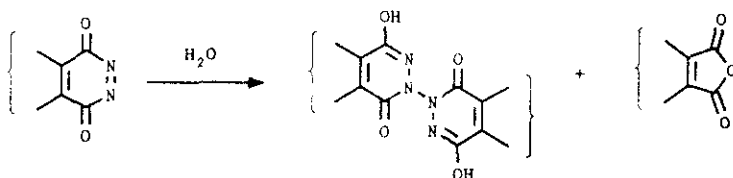


En general, las diazaquinonas son muy inestables y se descomponen rápidamente tanto por acción de la luz como de la humedad. La descomposición térmica supone su dimerización con pérdida de nitrógeno. De esta manera, cuando la piridazina-

-3,6-diona (2) y la ftalazina-1,4-diona (3) se dejan estar a temperatura ambiente se transforman, respectivamente, en los tetraoxoderivados de piridazino[1,2-a]piridazina (17) y ftalazino[1,2-a]ftalazina (18)<sup>3,4</sup>.

1718

En presencia de agua, las diazaquinonas dan lugar a bis-hidrazidas (19) y al correspondiente anhídrido cíclico<sup>4</sup>, por lo que su formación y manejo debe llevarse a cabo en condiciones rigurosamente anhidras.

19

La inestabilidad de estos compuestos disminuye al aumentar el número de anillos condensados, lo que ha permitido el aislamiento en estado sólido de la ftalazina-1,4-diona (3) y de algunos de sus derivados<sup>14,29</sup>, de la benzo[g]ftalazina-1,4-diona (4)<sup>18</sup> y la nafto[g]ftalazina-1,4-diona (5)<sup>14</sup>. La pre-

sencia de heteroátomos adicionales parece aumentar la inestabilidad de estos sistemas, ya que los compuestos 6-16 no se han podido aislar en estado sólido y se descomponen rápidamente al elevar la temperatura<sup>20-25</sup>.

### Reacciones de las diazaquinonas

Como consecuencia de su inestabilidad, en la mayoría de los casos las diazaquinonas no se aíslan y se hacen reaccionar "in situ" por adición del reactivo adecuado al medio en que se generan.

Puesto que la principal característica de estos compuestos es su carácter filodiénico, las reacciones de cicloadición [4+2] se llevan a cabo por adición del dieno a una disolución de diazaquinona generada por uno de los siguientes procedimientos.

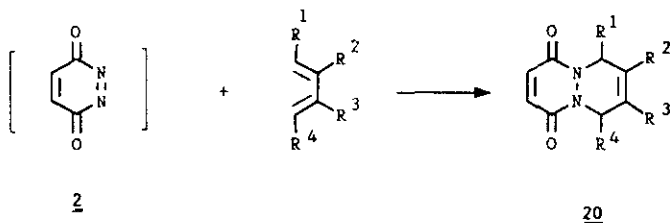
En el método de Clement<sup>3</sup>, la hidrazida cíclica se oxida con tetraacetato de plomo (generalmente en disolución de diclorometano anhidro entre 0° y 25 °C) en presencia del dieno, con el que la diazaquinona reacciona a medida que se va formando. En el método de Kealy<sup>4</sup>, la sal potásica de la hidrazida se oxida con hipoclorito de terc-butilo en acetona anhidra a -70 °C y, sobre la disolución de la diazaquinona previamente filtrada a la misma temperatura, se añade el dieno. Este procedimiento tiene la ventaja de eliminar buen número de los subproductos de reacción (en especial, hidrazida sin reaccionar

y productos de polimerización de la diazaquinona), pero la cicloadición en las condiciones de Clement es más rápida y el rendimiento suele ser mayor.

Ambos métodos tienen el inconveniente de que, al tener lugar en condiciones oxidantes, el dieno utilizado puede verse afectado, conduciendo a productos diferentes a los esperados o simplemente a productos de polimerización, especialmente cuando en su estructura existen grupos fácilmente oxidables, como los grupos amino<sup>5</sup>.

A pesar de esta limitación, se han utilizado dienos de naturaleza muy diversa, con objeto de establecer no solo la reactividad de las diazaquinonas, sino también con el fin de obtener nuevas estructuras heterocíclicas referibles, en último término, a productos naturales<sup>2,11</sup>.

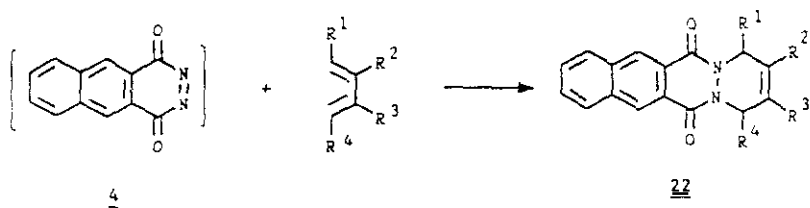
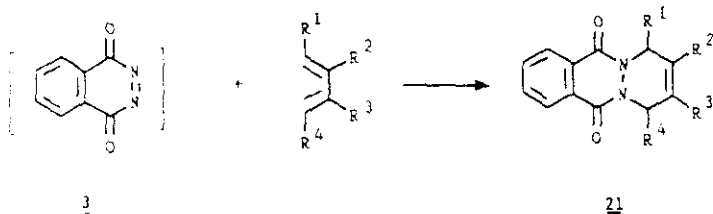
La reacción de la piridazina-3,6-diona (2) con 1,3-butadieno y sus derivados metil- o fenilsustituídos permite la obtención de los correspondientes derivados del sistema de piridazino[1,2-a]piridazina-1,4-diona (20)<sup>4,12,13,27</sup>



La formación de los cicloaductos 20 pone de manifiesto la mayor reactividad filodiénica del doble enlace nitrógeno-nitrógeno frente a la del doble enlace carbonado.

Aunque dicho doble enlace se encuentra activado por la presencia de los dos grupos carbonilo contiguos, en ningún caso se ha detectado la formación del correspondiente bis-aducto, aun empleando un exceso de dieno<sup>1</sup>.

De manera análoga, se han sintetizado sistemas diazatricíclicos de piridazino[1,2-b]ftalazina-6,11-diona (21)<sup>3,12,15-17,26-31</sup> y diazatetracíclicos de benzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina-6,13-diona (22)<sup>5,16,17,32-34</sup> por reacción de la ftalazina-1,4-diona (3) y de la benzo[g]ftalazina-1,4-diona (4) con derivados del 1,3-butadieno.

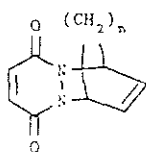


La presencia de sustituyentes en el doble enlace de 2 y en los anillos aromáticos de 3 y 4 no modifica su carácter filodiénico.

Por otra parte, la presencia de heteroátomos

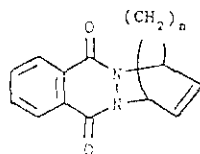
adicionales tampoco modifica la reactividad característica del agrupamiento diazaquinónico, habiéndose aislado los aductos de las diazaquinonas 6-16 con 2,3-dimetilbutadieno<sup>20-25</sup>.

También se han realizado numerosos ensayos de cicloadición con dienos cíclicos. Tanto la piridazina-3,6-diona (2) como la ftalazina-1,4-diona (3) y sus derivados reaccionan fácilmente con ciclopentadieno y ciclohexadieno<sup>4,6,15,31</sup> con formación de los aductos correspondientes.



23     $n = 1$

24     $n = 2$



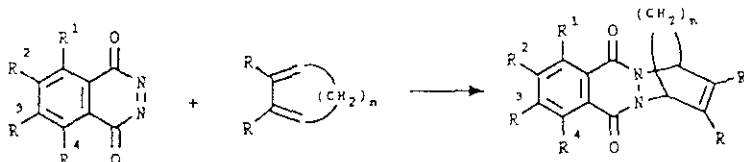
25     $n = 1$

26     $n = 2$

27     $n = 4$

La ftalazina-1,4-diona reacciona incluso con un dieno tan poco reactivo como es el 1,3-ciclooctadieno con formación del compuesto 27<sup>35</sup>.

El estudio sistemático de la reactividad de la ftalazina-1,4-diona y sus derivados frente a dienos cíclicos ha llevado a la preparación de los cicloaductos 28, que han mostrado una considerable actividad antiaritmica<sup>9</sup>.



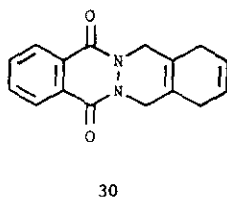
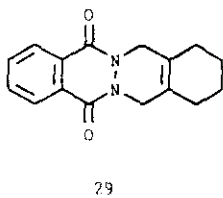
28

R - alquilo, fenilo, H

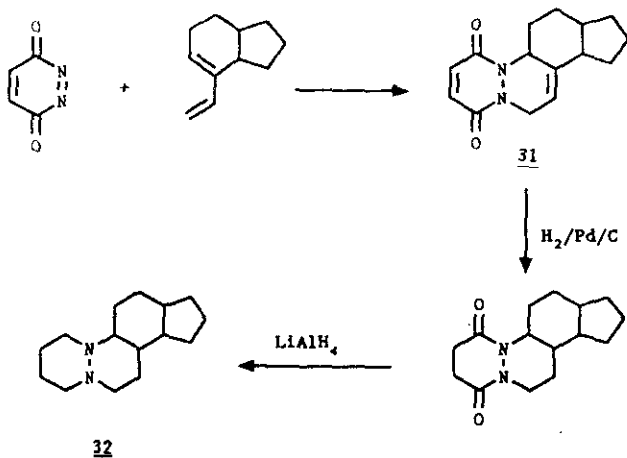
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> - H, alquilo, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>

n = 1-4

Paralelamente a los estudios anteriores y con el fin de llegar a estructuras de significación biológica se ha estudiado la reacción de la ftalazina-1,4-diona y sus derivados con 1,2-dimetilenciclohexano y 4,5-dimetilenciclohexeno<sup>36</sup>, obteniéndose así una serie de compuestos de esqueleto tetracíclico estructuralmente relacionado con el de los anti-bióticos antraciclínicos.



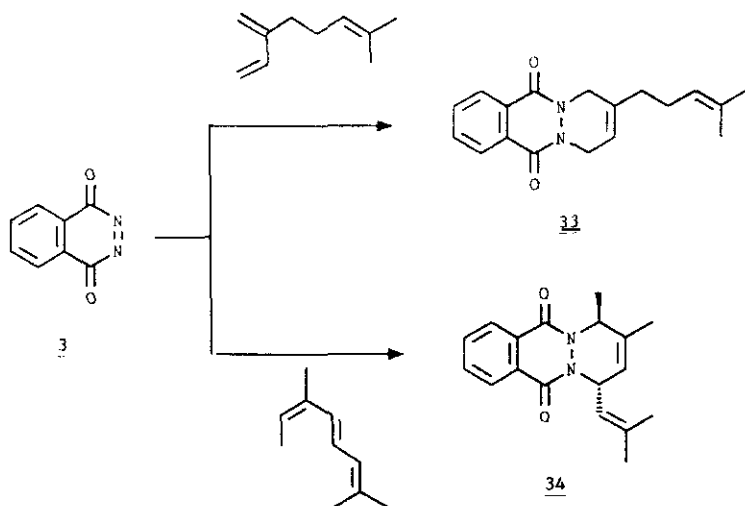
Asimismo, por reacción de la piridazina-3,6-diona (2) con el 2,3,3a,4,5,7a-hexahidro-7-vinilindeno se ha obtenido el cicloadducto 31, punto de partida para la preparación de compuestos nitrogenados de esqueleto esteroídico, como 32<sup>37</sup>.



Recientemente<sup>38</sup>, se ha establecido la reactividad de las diazaquinonas (piridazina-3,6-diona, ftalazina-1,4-diona y benzo[g]ftalazina-1,4-diona) frente a compuestos isoprenoides, acíclicos y alicíclicos, conteniendo un agrupamiento 1,3-diénico.

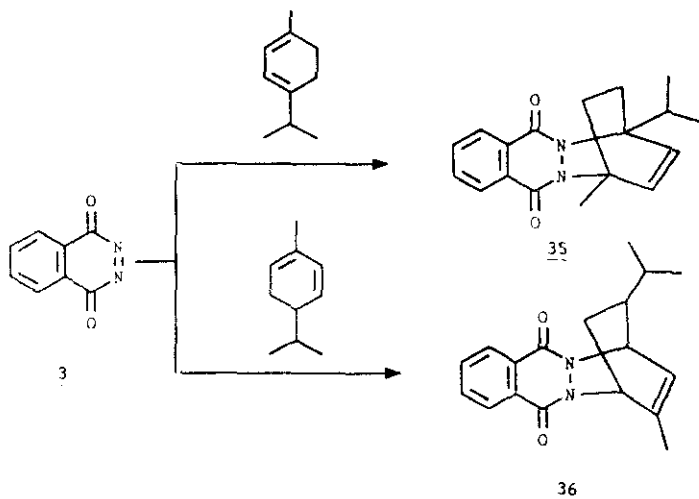
Dentro de este estudio se han obtenido compuestos con estructuras muy variadas dependiendo de la naturaleza del dieno y del filodieno empleados.

Entre estos compuestos podemos citar, como ejemplos más representativos, los cicloadductos resultantes de la reacción de la ftalazina-1,4-diona con los terpenoides acíclicos mirceno (33) y neallocalimeno (34)<sup>39</sup> y con los terpenoides

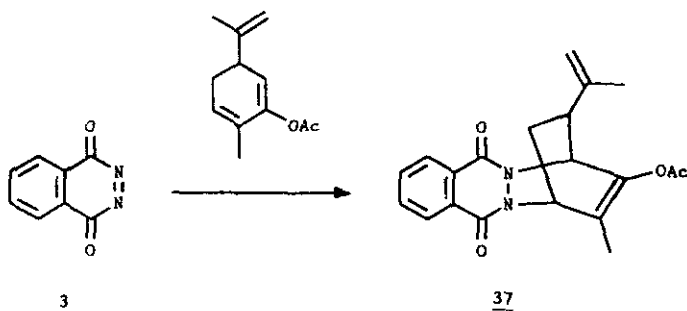


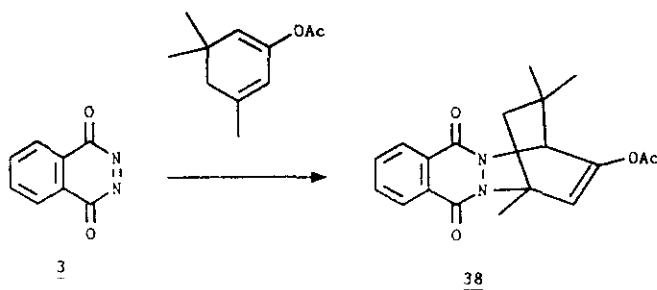


cíclicos  $\alpha$ -terpineno (35) y  $\alpha$ -felandreno (36)<sup>40</sup>.

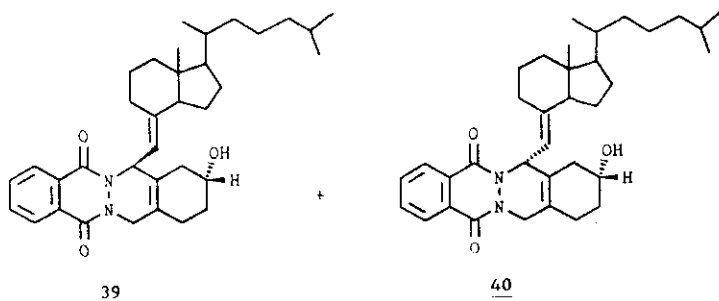


También se han obtenido interesantes resultados al utilizar sistemas diénicos generados a partir de compuestos naturales. De esta manera, la reacción con los acetatos enólicos derivados de carvona e isoforona permite la obtención de los cicloaductos 37 y 38, respectivamente<sup>40</sup>.



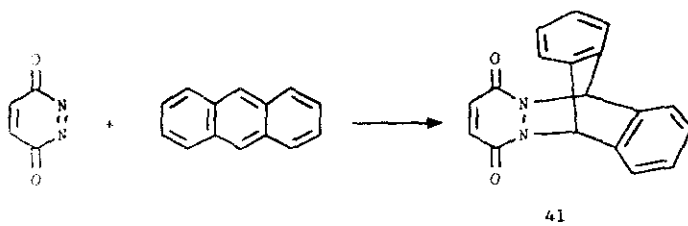


Por otra parte el empleo de ergocalciferol<sup>39</sup> como sistema diénico conduce a la mezcla de los aductos 39 y 40.

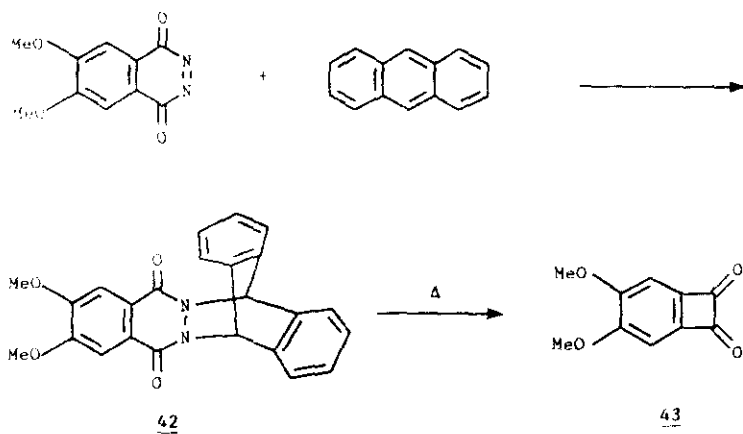


El tratamiento de estos aductos con hidrazina anhidra en etanol, seguido de oxidación con peryodato potásico condujo al ergocalciferol de partida con un rendimiento del 65 %. Este resultado pone de relieve la utilidad de las reacciones de cicloadición para la protección del sistema diénico en compuestos de interés biológico<sup>41,42</sup>.

La gran reactividad filodiénica de las diazaquinonas permite su reacción con hidrocarburos aromáticos como el antraceno<sup>12,22</sup> con formación del cicloaducto corres-



pondiente 41. La pirólisis de este tipo de compuestos<sup>43</sup> permite la obtención de derivados de la 1,2-ciclobutanodiona, por lo que este proceso se ha utilizado para la preparación de análogos del ácido escuárico<sup>8</sup> como se indica en el siguiente esquema:

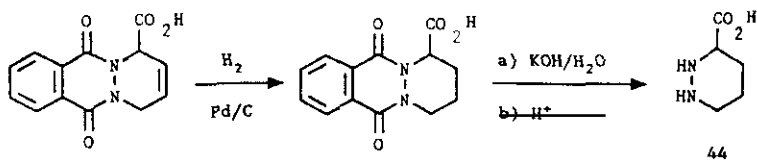


### Transformaciones en los cicloaductos derivados de diazaquinonas

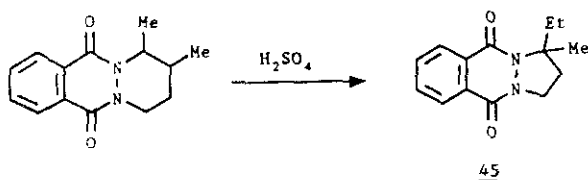
Como ya se ha indicado en algunos de los ejemplos anteriores<sup>8,37,44</sup>, los sistemas heterocíclicos obtenidos en la reacción de las diazaquinonas con dienos de diferentes tipos, no solo tienen interés en sí mismos, sino que pueden utilizarse como precursores de otros compuestos heterocíclicos, en algunos casos difícilmente asequibles por otras rutas sintéticas. Por esta razón, se ha estudiado el comportamiento químico de los cicloaductos en distintas condiciones.

Una de las reacciones más estudiadas ha sido su hidrólisis, que conduce a distintos resultados en función de la naturaleza de los sustituyentes existentes en el cicloaducto de partida y de las condiciones de reacción.

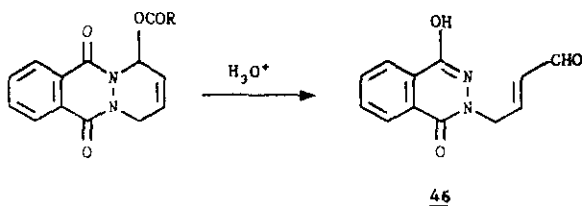
Las uniones amídicas se hidrolizan fácilmente en medio básico<sup>45</sup>, conduciendo a derivados de piridazina, algunos de ellos biológicamente activos como los ácidos piperázicos<sup>8</sup>, cuyo compuesto cabeza de serie es el ácido hexahidropiridazina-3-carboxílico (44).



Por el contrario, el tratamiento de los aductos hidrogenados con ácido sulfúrico concentrado permite la obtención de derivados de pirazolo[1,2-b]ftalazina (45), resultantes de la contracción del anillo piridazínico<sup>31,46</sup>.

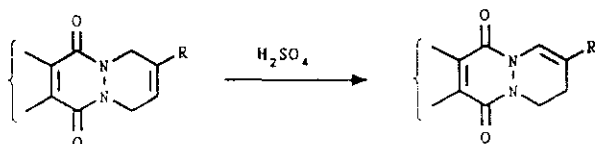


A partir de aductos 1-aciloxisustituídos pueden obtenerse aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados<sup>30</sup> (46) por ruptura de la correspondiente unión N-alquilo.

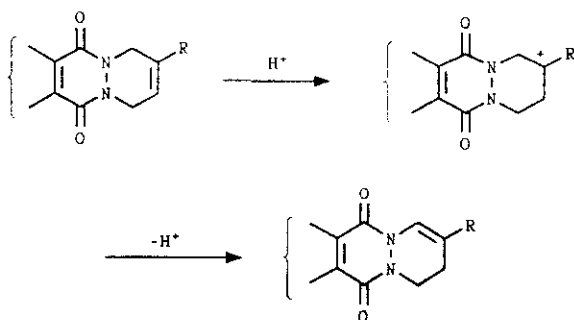


El tratamiento con ácido sulfúrico concentrado de aductos diazaquinónicos sustituidos en posición 2 da lugar a la isomerización del doble enlace formado en la cicloadición a la posición contigua al átomo de nitrógeno, proceso que se encuentra favorecido por la conjugación que se establece con el grupo carbonilo vecino a través del par de electrones sin

compartir del átomo de nitrógeno.

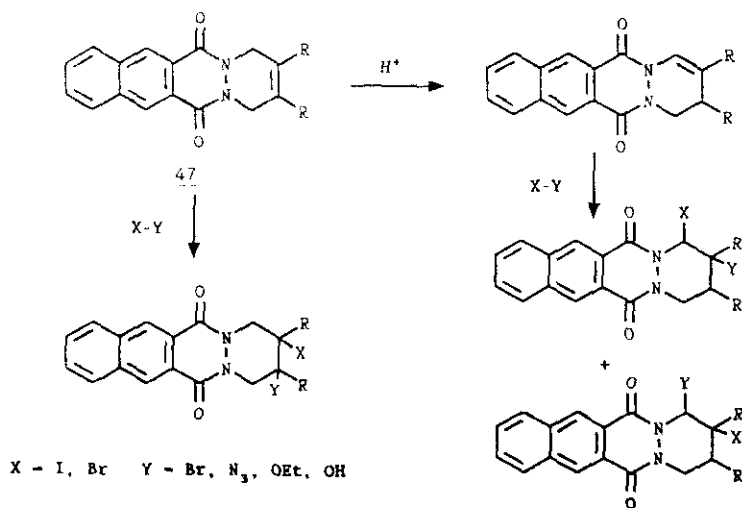


El mecanismo propuesto para dicha isomerización<sup>31</sup> supone la protonación del doble enlace existente entre las posiciones 2 y 3 con formación del carbocatión más estable (lo que justifica la necesidad del sustituyente en posición 2 para que la reacción tenga lugar) seguida de la pérdida de un protón situado en posición contigua al átomo de nitrógeno, como se indica en el siguiente esquema:



Por otra parte, la evidente analogía estructural existente entre los sistemas diazatetracíclicos del tipo 47 y los aglicones antraciclínicos, ha llevado a realizar sobre ellos diversas reacciones encaminadas a funcionalizar el anillo piridazínico terminal.

La introducción de sustituyentes en las distintas posiciones de dicho anillo se ha realizado mediante reacciones de adición<sup>47-49</sup>, tanto sobre el doble enlace  $C_2-C_3$  característico de los aductos de partida como sobre el doble enlace  $C_1-C_2$  existente en sus productos de isomerización en medio ácido<sup>31</sup>.



Especialmente interesante es la síntesis de compuestos con grupos hidroxilos o alcóxido en las posiciones 1 ó

2, que presentan una estructura análoga a la de las antraciclínonas modelo y que han mostrado ser los que conducen a resultados de actividad biológica más satisfactorios<sup>11</sup>.



### 3. EXPOSICION Y DISCUSION DE RESULTADOS

### 3. EXPOSICION Y DISCUSION DE RESULTADOS

En los antecedentes expuestos en el apartado anterior se ha revisado el empleo de los compuestos diazaquinónicos en reacciones de cicloadición encaminadas a la preparación de nuevos sistemas heterocíclicos condensados.

Si bien en estas reacciones se han utilizado distintos tipos de dienos y de diazaquinonas, la mayoría de ellas poseen un anillo de piridazina-3,6-diona condensado con uno o más anillos bencénicos.

La síntesis de diazaquinonas con heteroátomos adicionales a aquellos que forman parte del agrupamiento filodiénico ha recibido una menor atención, a pesar de su potencial interés como precursores de nuevos sistemas heterocíclicos. Por otra parte, cuando han sido preparadas, su reactividad sólo se ha ensayado frente a dienos de cadena abierta simétricos tales como butadieno, 2,3-dimetilbutadieno y 1,4-difenilbutadieno o dienos cíclicos sencillos como

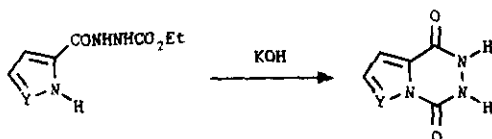
ciclopentadieno y ciclohexadieno.

Por ello, nos hemos propuesto la síntesis de diazaquinonas con un heterociclo pentagonal con uno o dos heteroátomos condensado con el anillo de piridazina-3,6-diona, así como el estudio de su reactividad frente a dienos simétrica y asimétricamente sustituidos.

### 3.1 SINTESIS DE HIDRAZIDAS CICLICAS

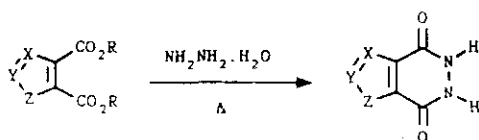
Las hidrazidas cíclicas precursoras de las diazaquinonas objeto de estudio en este trabajo se han preparado por diferentes métodos de acuerdo con su estructura.

En general, las hidrazidas cíclicas que poseen un átomo de nitrógeno común a los dos anillos heterocíclicos se han preparado por ciclación en medio básico de la *N*-etoxycarbonilhidrazida del ácido carboxílico derivado del heterociclo pentagonal.

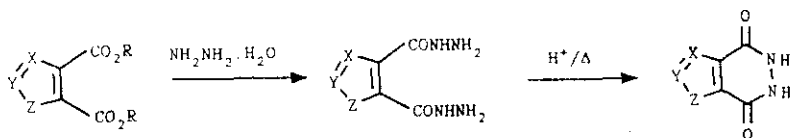


Por otra parte, las hidrazidas cíclicas en las que ninguno de los heteroátomos del anillo pentagonal está implicado en la fusión con el anillo de piridazina se han

preparado por reacción del hidrato de hidrazina con el diéster derivado del azol correspondiente. En esta reacción puede obtenerse directamente la hidrazida cíclica o bien se



aisla la dihidrazida, que posteriormente se cicla por calefacción en medio ácido.

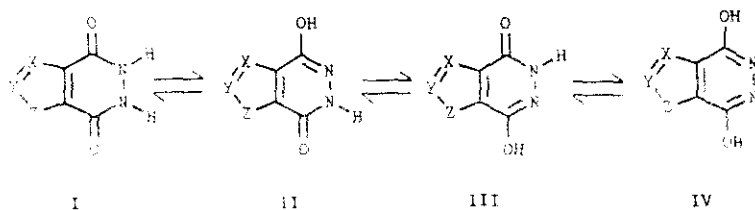


La formación directa de la hidrazida cíclica parece depender más de la presencia de sustituyentes en el anillo pentagonal que de la naturaleza del heterociclo<sup>50</sup>, ya que cuando existe un sustituyente en posición contigua a un grupo éster se obtiene directamente la hidrazida cíclica, mientras que si el sustituyente está más alejado o el heterociclo no está sustituido, se obtiene la dihidrazida.

Este hecho puede explicarse de dos maneras: la presencia del sustituyente en posición contigua a uno de los grupos éster obliga a aproximarse a dichos grupos, facili-

tando la formación del anillo de seis eslabones o, más probablemente, el sustituyente dificulta la reacción con hidrazina del grupo éster contiguo, formándose en primer lugar la monohidrazida, que es capaz de experimentar una hidrazinolisis interna con formación del anillo de piridazina.

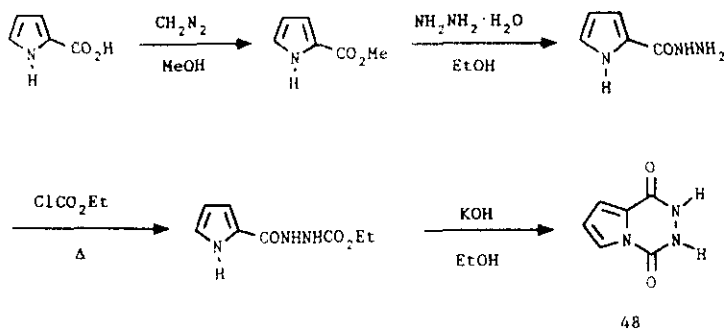
Como en compuestos análogos, las hidrazidas descritas en el presente trabajo presentan distintas formas tautómeras:



Los datos espectroscópicos, especialmente los de IR indican que los tautómeros predominantes son II y III, si bien, por su mayor simplicidad, las hidrazidas preparadas se han representado por el tautómero I

3.1.1 2,3-DIHIIDROPIRROLO[1,2-d][1,2,4]TRIAZINA-1,4-DIONA  
(48)

La preparación de 48 se ha realizado a partir del ácido 2-pirrolcarboxílico según se indica en el Esquema 1.



ESQUEMA 1

El tratamiento del ácido 2-pirrolcarboxílico con diazometano<sup>51,52</sup> permite su transformación cuantitativa en el éster metílico, que se caracteriza por la presencia en su espectro de RMN de un singlete a 3,83 ppm que integra para tres protones. La reacción del éster con hidrato de hidrazina da lugar a la correspondiente hidrazida<sup>53</sup>, la cual presenta dos señales anchas en su espectro de RMN a 11,30 y 4,28 ppm, que integran para uno y dos protones, respectivamente, y que corresponden a los protones unidos a los nitrógenos del agrupamiento hidrazida. También se observa el desplazamiento de la señal del grupo carbonilo que aparece a

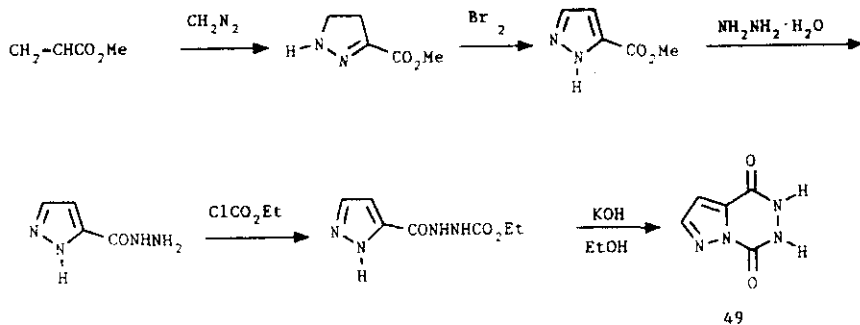
1680  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro IR del éster y a 1620  $\text{cm}^{-1}$  en el de la hidrazida.

La calefacción de la hidrazida con cloroformiato de etilo<sup>54</sup> produce el *N*-etoxicarbonilderivado correspondiente, cuya ciclación en medio básico conduce a la hidrazida pretendida 48<sup>55</sup>.

En los espectros de RMN de los compuestos descritos anteriormente se observan dos multipletes correspondientes a los protones del anillo de pirrol. El protón  $\text{H}_4$  aparece centrado a valores comprendidos entre 6,25 y 6,05 ppm, mientras que los protones  $\text{H}_3$  y  $\text{H}_5$  originan un multiplete centrado a valores comprendidos entre 6,93 y 6,78 ppm. Por el contrario, en la hidrazida 48, los protones  $\text{H}_7$  y  $\text{H}_8$  (correspondientes a los protones  $\text{H}_4$  y  $\text{H}_3$  en los derivados pirrólicos) coinciden en su desplazamiento químico y su señal está centrada a 6,76 ppm, mientras que el protón  $\text{H}_6$  (equivalente al  $\text{H}_5$ ) experimenta un mayor desapantallamiento debido a su proximidad al átomo de nitrógeno y resuena a 7,66 ppm.

3.1.2      5,6-DIHIROPÍRAZOLO[1,5-d][1,2,4]TRIAZINA-4,7-DIO-  
NA (49)

La síntesis de 49 se ha realizado de manera análoga a la del compuesto 48, según se indica en el Esquema 2.



Por cicloadición del diazometano al acrilato de metilo se obtiene el 4,5-dihidropirazol-3-carboxilato de metilo<sup>56</sup>, en cuyo espectro de RMN se observan dos triplete a 2,74 y 3,50 ppm asignables a los protones en 4 y en 5, respectivamente, el singlete del grupo metilo a 3,70 ppm y una señal ancha a 8,16 ppm debida al protón amínico. Este compuesto se aromatiza al pirazol correspondiente por tratamiento con bromo en cloroformo<sup>57</sup>. La aromatización se observa claramente por el desplazamiento de las señales de los protones en 4 y en 5, que aparecen a 6,78 y 7,83 ppm, respectivamente. Asimismo, la señal del agrupamiento amino

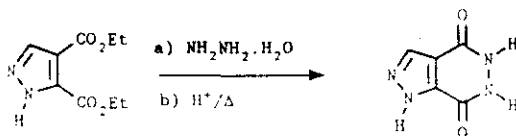


aparece mucho más desapantallada, a 13,47 ppm.

A partir del 3(5)-pirazolcarboxilato de metilo se sigue el mismo proceso que para la formación de la hidrazida 48<sup>56,58</sup>, si bien en este caso la N-etoxicarbonilhidrazida se obtiene acompañada del N,N-bis-etoxicarbonilderivado. En efecto, en el espectro IR del producto bruto de reacción aparecen tres bandas a 1785, 1735 y 1695  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes a tres grupos carbonilo y en el espectro de RMN se observa claramente la presencia de un compuesto con dos grupos etilo. Sin embargo, la ciclación en medio básico del bruto de reacción conduce a la hidrazida 49, en cuyo espectro IR aparece una banda a 3160  $\text{cm}^{-1}$  del enlace N-H y otra a 1670  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente al grupo carbonilo. En el espectro de RMN aparece una señal ancha a 9,60 ppm de los protones amínicos, mientras que los protones del anillo de pirazol aparecen como dos dobletes a 6,90 ( $\text{H}_3$ ) y 8,10 ( $\text{H}_2$ ) ppm.

3.1.3 5,6-DIHI-DRO-1H-PIRAZOLO[4,5-d]PIRIDAZINA-4,7-DIONA  
(50)

La hidrazida 50 se obtiene por reacción del 4,5-pirazoldicarboxilato de dietilo con hidrato de hidrazina y posterior calentamiento en medio ácido de la dihidrazida formada en primer lugar (Esquema 3).



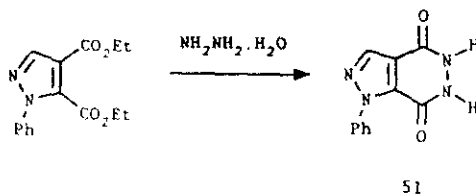
ESQUEMA 3

50

El diéster de partida se prepara por reacción del etoximetilenoalacetato de dietilo (obtenido a su vez por condensación del oxalacetato de dietilo con ortoformiato de etilo<sup>59</sup>) con hidrato de hidrazina<sup>60</sup>. En el espectro IR del diéster aparece una banda ancha a  $1730\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a los dos grupos carbonilo. En su espectro de RMN aparecen dos tripletes a 1,40 y 1,43 ppm que corresponden a los protones metílicos, dos cuádrupletes a 4,33 y 4,43 ppm de los cuatro protones metilénicos, un singlete a 8,17 ppm que integra para un protón asignado a  $H_3$  y un singlete ancho a 11,20 ppm debido al protón amínico. En el espectro IR de la hidrazida aparece una banda muy ancha a  $2500\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$  debida a la tautomería amida-imidol y una banda a  $1650\text{ cm}^{-1}$  del agrupamiento amídico.

3.1.4 1-FENIL-5,6-DIHIIDROPIRAZOLO[4,5-d]PIRIDAZINA-4,7-DIONA (51)

La hidrazida 51 se obtiene por reacción directa del 1-fenil-4,5-pirazoldicarboxilato de dietilo con hidrato de hidrazina (Esquema 4)<sup>50</sup>.

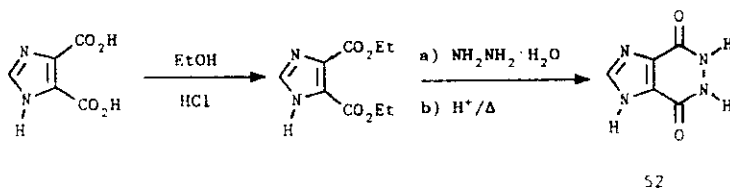


ESQUEMA 4

El diéster de partida se prepara por reacción del etoximetilenoxalacetato de dietilo<sup>59</sup> con fenilhidrazina<sup>60</sup>. En su espectro IR aparece una banda ancha a  $1735\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a los dos grupos carbonilo y la banda de tensión del enlace  $\text{C}=\text{N}$  a  $1605\text{ cm}^{-1}$ . En su espectro de RMN aparecen dos tripletes a 1,25 y 1,37 ppm correspondientes a los dos grupos metilo, un cuadruplete centrado a 4,35 ppm que integra para cuatro protones y corresponde a los dos grupos metileno y dos singletes en la zona aromática. El primero de ellos aparece a 7,50 ppm y corresponde a los cinco protones del anillo bencénico, el segundo, que aparece a 8,00 ppm se debe al protón pirazólico.

3.1.5      **5,6-DIHI-DRO-1H-IMIDAZO[4,5-d]PIRIDAZINA-4,7-DIONA**  
**(52)**

La hidrazida **52** se ha preparado siguiendo la secuencia de reacciones indicada en el Esquema 5.

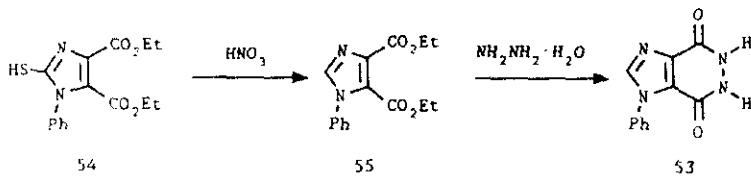


ESQUEMA 5

El 4,5-imidazoldicarboxilato de dietilo<sup>61</sup> se obtiene al pasar una corriente de cloruro de hidrógeno a través de una disolución etanólica del ácido 4,5-imidazoldicarboxílico. En el espectro IR del éster destaca la banda de los grupos carbonilo a  $1715\text{ cm}^{-1}$  y en el de RMN se observa un triplete y un cuadruplete a 1,10 y 4,12 ppm, respectivamente, característicos de los grupos etilo. También se observa un singlete ancho a 7,53 ppm que corresponde al protón amínico y otro singlete a 8,18 ppm asignado al protón aromático. La hidrazida **52** se obtiene al reaccionar el diéster con hidrato de hidrazina seguido por calentamiento en medio ácido. En el espectro IR se observa el desplazamiento de la banda carbonílica a  $1625\text{ cm}^{-1}$ .

3.1.6 1-FENIL-5,6-DIHIIDROIMIDAZO[4,5-d]PIRIDAZINA-4,7-DIONA (53)

El compuesto 53 se ha obtenido siguiendo la secuencia de reacciones indicada en el Esquema 6.

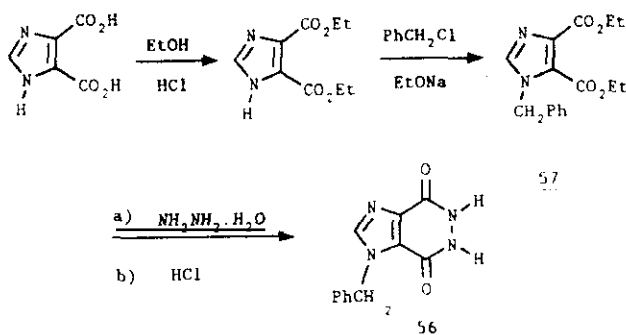


ESQUEMA 6

La condensación del N-fenil-N-formilglicinato de etilo<sup>62</sup> (preparado por formilación con ácido fórmico/formiato sódico del clorhidrato del N-fenilglicinato de erilo<sup>63</sup>) con oxalato de dietilo en presencia de ácido tiocianico conduce al 1-fenil-2-mercapto-4,5-imidazoldicarbóxilato de dietilo (54)<sup>64</sup>. La oxidación de 54 con ácido nítrico permite la obtención del 1-fenil-4,5-imidazoldicarbóxilato de dietilo 55<sup>64</sup>, en cuyo espectro IR aparece la banda de los grupos éster a  $1725\text{ cm}^{-1}$ . En el espectro de RMN destacan dos tripletes centrados a 1,08 y 1,41 ppm que corresponden a los dos grupos metilo, dos cuadrupletes centrados a 4,15 y 4,44 ppm para los protones metilénicos y un singlete a 8,20 ppm originado por el protón imidazólico. La hidrazida se forma por reacción directa del éster con hidrato de hidrazina, apareciendo en su espectro IR la banda de los grupos carbonilo a  $1670\text{ cm}^{-1}$ .

3.1.7 1-BENCIL-5,6-DIHIIDROIMIDAZO[4,5-d]PIRIDAZINA-4,7-DIONA (56)

El compuesto 56 se ha preparado a partir del ácido 4,5-imidazoldicarboxílico<sup>61</sup> según se indica en el Esquema 7.



ESQUEMA 7

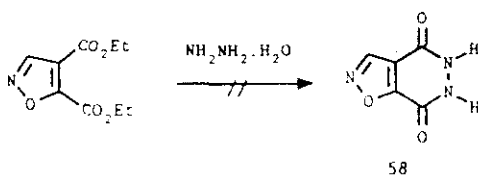
El tratamiento del 4,5-imidazoldicarboxilato de dietilo con etóxido sódico y posterior adición de cloruro de bencilo conduce al N-bencilderivado (57), en cuyo espectro de RMN destacan, además de las señales características de los grupos éster, un singlete a 5,40 ppm del metileno del resto bencílico, un multiplete centrado a 7,24 ppm correspondiente a los protones del anillo bencénico y un singlete a 7,56 ppm originado por el protón imidazólico.

La calefacción de 57 con hidrato de hidrazina y posterior tratamiento con ácido clorhídrico concentrado proporciona la hidrazida 56<sup>65</sup>. En su espectro IR aparece la

banda característica de los grupos carbonilo a  $1665\text{ cm}^{-1}$ ,  
mientras que en el éster precursor aparece a  $1730\text{ cm}^{-1}$ .

3.1.8 5,6-DIHIDROISOXAZOLO[4,5-d]PIRIDAZINA-4,7-DIONA  
(58)

El compuesto 58 se ha intentado preparar por reacción del 4,5-isoxazoldicarboxilato de dietilo con hidrato de hidrazina (Esquema 8).



ESQUEMA 8

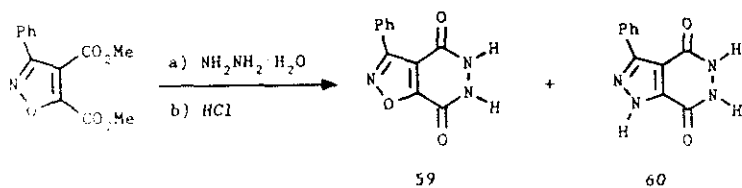
El diéster de partida se obtiene por reacción del etoximetilenoalacetato de dietilo<sup>59</sup> con el clorhidrato de hidroxilamina<sup>60</sup>. En el espectro IR del diéster se observa una banda a  $1745\text{ cm}^{-1}$  que corresponde a los dos grupos carbonilo y en el espectro de RMN destaca, además de las señales características de los grupos etilo, el singlete a 8,48 ppm del protón aromático del anillo de isoxazol.

La preparación de la hidrazida 58 no ha sido posible usando los métodos descritos en este estudio. En la reacción del diéster con hidrato de hidrazina se ha obtenido un sólido de color marrón que no se ha podido identificar, que posiblemente corresponda a productos de descomposición del diéster de partida.



3.1.9 3-FENIL-5,6-DIHIIDROISOXAZOLO[4,5-d]PIRIDAZINA-4,7-DIONA (59)

La hidrazida 59 se obtiene por reacción directa del 3-fenil-4,5-isoxazoldicarboxilato de dimetilo con hidrato de hidrazina (Esquema 9)<sup>66</sup>.



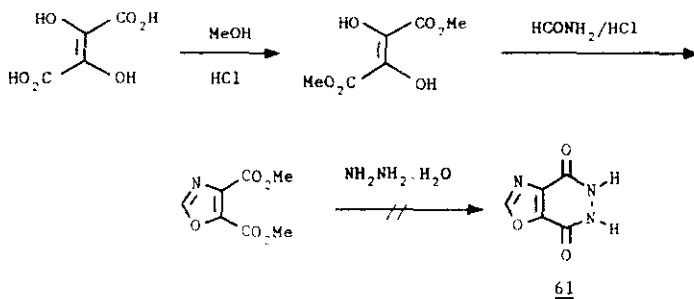
ESQUEMA 9

El diéster de partida se obtiene por cicloadición 1,3-dipolar entre el acetilendicarboxilato de dimetilo y el óxido de benzonitrilo, generado "in situ" a partir de cloruro de benzhidroximcoilo y trietilamina<sup>67</sup>.

La formación de la hidrazida 59 va acompañada de la formación del compuesto 60 (3-fenil-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,5-d] piridazina-4,7-diona) resultante de la apertura del anillo de isoxazol provocada por el carácter nucleófilo de la hidrazina. Ambos compuestos pueden separarse fácilmente por su distinta solubilidad en medio etanólico.

3.1.10 5,6-DIHIIDROOXAZOLO[4,5-d]PIRIDAZINA-4,7-DIONA (61)

La hidrazida 61 se intentó preparar según la secuencia de reacciones descritas en el Esquema 10.



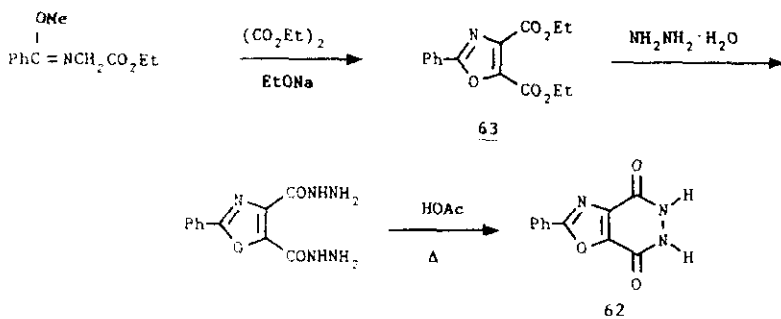
ESQUEMA 10

El 4,5-oxazoldicarboxilato de dimetilo<sup>68</sup> se obtiene al pasar una corriente de cloruro de hidrógeno a través de una disolución de formamida y dihidroxifumarato de dimetilo (preparado a su vez por esterificación del ácido dihidroxifumárico<sup>69</sup>). En el espectro de RMN se observan un singlete ancho a 3,90 y otro a 7,90 ppm que corresponden a los seis protones metílicos y al protón aromático del oxazol, respectivamente. En el espectro IR destaca una banda a  $1750\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a los dos grupos carbonilo.

La preparación de la hidrazida 61 no ha sido posible usando los métodos descritos en este estudio. En la reacción del diéster con hidrato de hidrazina se ha obtenido un sólido de color marrón que no se ha podido identificar, que posiblemente corresponda a productos de descomposición del diéster de partida.

3.1.11 2-FENIL-5,6-DIHIDROOXAZOLO[4,5-d]PIRIDAZINA-4,7-DIONA (62)

La hidrazida 62 se ha preparado según se indica en el Esquema 11.



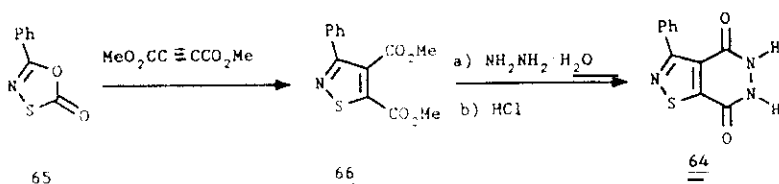
ESQUEMA 11

El 2-fenil-4,5-oxazoldicarboxilato de dietilo (63) se obtiene por condensación en medio básico<sup>70,71</sup> del oxalato de dietilo con el [metoxi(fenilmetiliden)amino]acetato de etilo, resultante de la reacción del clorhidrato del bencimidato de metilo<sup>72</sup> con el clorhidrato del glicinato de etilo.

La reacción de 63 con hidrato de hidrazina conduce a la dihidrazida, que posteriormente se cicla a la hidrazida por calefacción con ácido acético<sup>50</sup>. La posición del sustituyente no favorece, como ya se ha indicado, la ciclación directa.

3.1.12 3-FENIL-5,6-DIHIIDROISOTIAZOLO[4,5-d]PIRIDAZINA-  
-4,7-DIONA (64)

El compuesto 64 se ha obtenido de manera análoga a 59 (Esquema 12).



ESQUEMA 12

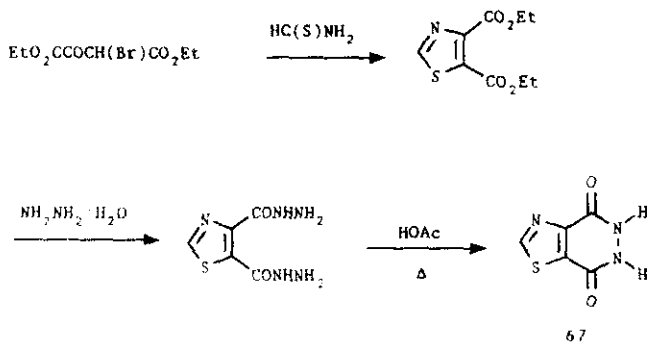
El 3-fenil-4,5-isotiazoldicarboxilato de dimetilo (66), precursor directo de la hidrazida 64, se prepara mediante una reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre el acetilendicarboxilato de dimetilo y el sulfuro de benzonitrilo<sup>73,74</sup>, generado "in situ" por pirólisis de la 5-fenil-1,3,4-oxatiazol-2-ona (65).

El compuesto 65 se prepara a su vez por reacción de la benzamida con el cloruro de clorocarbonilsulfenilo<sup>74</sup>.

En cuanto a los datos espectroscópicos de estos compuestos, se puede destacar el habitual desplazamiento de la banda de los grupos carbonilo, que pasa de 1725 cm<sup>-1</sup> en el éster a 1630 y 1685 cm<sup>-1</sup> en la hidrazida. En cuanto al grupo fenilo se observan en todos los casos dos multipletes. El correspondiente a los protones meta y para está centrado a 7,44 y el de los protones orto entre 7,69-7,96 ppm.

## 3.1.13 5,6-DIHIDROTHIAZOLO[4,5-d]PIRIDAZINA-4,7-DIONA (67)

La hidrazida 67 se ha obtenido siguiendo la secuencia de reacciones descritas en el Esquema 13.



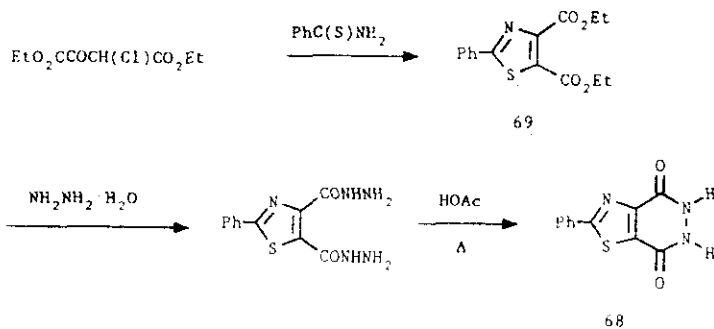
ESQUEMA 13

El 4,5-tiazoldicarboxilato de dietilo<sup>75</sup> se obtiene por condensación del 3-bromo-2-oxobutanodioato de dietilo (preparado a su vez por bromación con bromo en tetracloruro de carbono del 2-oxobutanodioato de dietilo) con tioformamida<sup>76</sup>.

La reacción del diéster con hidrato de hidrazina conduce a la dihidrazida, que posteriormente se cicla a la hidrazida 67 por calefacción con ácido acético<sup>77</sup>.

3.1.14 2-FENIL-5,6-DIHIDROPIAZOLO[4,5-d]PIRIDAZINA-4,7-DIONA (68)

La síntesis de 68 se ha realizado según se indica en el Esquema 14.



ESQUEMA 14

El 2-fenil-4,5-tiazoldicarboxilato de dietilo 69 se obtiene por condensación del 3-cloro-2-oxobutanodioato de dietilo <sup>78</sup> con tiobenzamida<sup>70</sup>. Como en el caso de la hidrazida 62 se obtiene, en primer lugar, la dihidrazida, que se cicla por calefacción en medio ácido.

Es interesante señalar que el empleo del 3-bromo-2-oxobutanodioato de dietilo, en sustitución del derivado clorado no conduce al éster 69, sino a 3,5-difenil-1,2,4-tiadiazol. Este compuesto, identificado inequívocamente por sus datos analíticos y espectroscópicos, resulta del tratamiento de la tiobenzamida con agentes oxidantes y

su formación en este caso podría explicarse debido a la presencia de trazas de bromo en el diéster de partida.

## 3.2

## REACCIONES DE CICLOADICION

Las diazaquinonas estudiadas en este trabajo se han preparado por oxidación de las correspondientes hidrazidas cíclicas con tetraacetato de plomo en diclorometano anhidro y en presencia de un dieno, ya que debido a su inestabilidad no se han podido aislar.

Con excepción de las hidrazidas no sustituidas en el anillo heterocíclico, que han conducido a productos de descomposición en los ensayos realizados, con todas las demás se han obtenido los cicloaductos esperados con buen rendimiento.

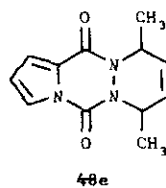
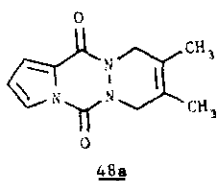
En el presente estudio se han empleado dienos sencillos de cadena abierta, tales como 2,3-dimetilbutadieno (a), isopreno (b), 1,3-pentadieno (c), (E)-2-metil-1,3-pentadieno (d) y (E,E)-2,4-hexadieno (e). El empleo de dienos simétricamente sustituidos conduce, en cada caso, a un único compuesto, mientras que al emplear dienos asimétricamente sustituidos se obtiene la mezcla de aductos regioisómeros.

Salvo excepciones, los aductos regioisómeros no se han podido separar, pero su formación queda patente por la duplicidad de señales en el espectro de resonancia protónica del bruto de reacción y, en aquellos casos en los que su estructura lo permite, por isomerización en medio ácido del doble enlace existente en el anillo de tetrahidropiridazina y la subsiguiente identificación de los compuestos obtenidos.

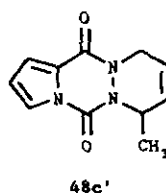
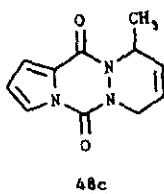
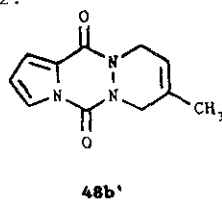
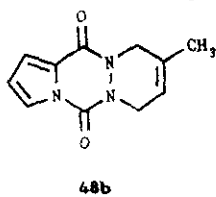


### 3.2.1 Cicloaductos derivados de pirrolo[1,2-d][1,2,4]-triazina-1,4-diona

La oxidación de la hidrazida 2,3-dihidropirrolo-[1,2-d][1,2,4]triazina-1,4-diona (**48**) en presencia de 2,3-dimetilbutadieno (a) y (E,E)-2,4-hexadieno (e) conduce a los correspondientes compuestos de cicloadición **48a** y **48e**, respectivamente. Sin embargo, la reacción en presencia de dienos asimétricos como isopreno (b), 1,3-pentadieno (c) y



2-metil-1,3-pentadieno (d) conduce a la correspondiente mezcla de aductos regioisómeros **48b/48b'**, **48c/48c'** y **48d/48d'**, que no se han podido separar. Los datos de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN de estos compuestos se recogen en las Tablas 1 y 2.



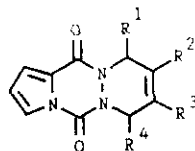


TABLA 1. Desplazamientos quimicos de los protones del ciclo de tetrahidropiridazina en los cicloaductos derivados de pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazina-1,4-diona

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	CH-R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	CH-R <sup>4</sup>
<u>48a</u>	H	Me	Me	H	4,34(s)		1,79(s)		4,34(s)	
<u>48b</u>	H	Me	H	H	4,36(s)		1,87(s)	5,67(m)	4,46(m)	
<u>48b'</u>	H	H	Me	H	4,46(m)		5,67(m)	1,87(s)	4,36(s)	
<u>48c</u>	Me	H	H	H	1,29(d)	5,30(m)	5,90(m)		4,11(dd)	4,85(d)
<u>48c'</u>	H	H	H	Me	4,02(dd)	4,92(d)	5,90(m)		1,32(d)	5,18(m)
<u>48d</u>	H	Me	H	Me	4,09(d)	4,78(d)	1,86(s)	5,58(m)	1,33(d)	4,99(m)
<u>48d'</u>	Me	H	Me	H	1,31(d)	5,13(m)	5,58(m)	1,86(s)	4,16(d)	4,72(d)
<u>48e</u>	Me	H	H	Me	1,55(d)	5,25(m)	6,04(m)		1,60(d)	5,15(m)

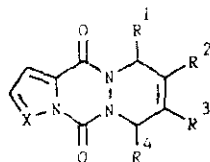


TABLA 2. Desplazamientos químicos ( $^{13}\text{C}$ -RMN) en los cicloaductos derivados de 48 ( $\text{X} = \text{CH}$ ) y 49 ( $\text{X} = \text{N}$ )<sup>a</sup>.

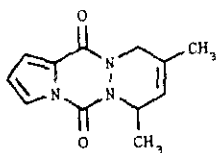
Comp.	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>10</sub>	C <sub>12</sub>	C <sub>12a</sub>
<u>48a</u>	115,81	114,84	120,27	144,26	49,45	120,85	120,85	47,82	153,26	122,53
<u>48e</u>	114,59 <sup>*</sup>	114,49 <sup>*</sup>	119,45	142,95	51,72	125,66 <sup>O</sup>	126,17 <sup>O</sup>	49,64	151,47	122,30
<u>49a</u>	109,74	145,04	-	143,04	49,56	120,83 <sup>*</sup>	120,66 <sup>*</sup>	47,75	151,02	133,95
<u>49b</u>	109,64	144,95	-	143,12	45,85	114,16	128,11	47,13	151,21	133,68
<u>49b'</u>	109,68	144,92	-	143,12	48,99	128,20	114,33	43,97	151,21	133,68

TABLA 2. Continuacion

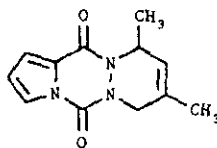
Comp.	$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$
<u>48a</u>	-	15,50*	15,54*	-
<u>48e</u>	21,16*	-	-	21,19*
<u>49a</u>	-	15,62	-	-
<u>49b</u>	-	19,65	-	-
<u>49b'</u>	-	-	19,65	-

(\*o) Señales intercambiables.

(a) La numeración de los cicloaductos 49a, 49b y 49b' es arbitraria.



48d



48d'

Como en otros aductos derivados de 2,3-dimetil-butadieno, en 48a los dos grupos metilo originan un singlete a 1,79 ppm y los cuatro protones metilénicos dan lugar a un singlete ancho centrado a 4,34 ppm. La equivalencia entre los protones indicados refleja el equilibrio conformacional existente en el anillo de tetrahidropiridazina que debe tener lugar mediante inversión de nitrógeno<sup>2,33</sup>.

Por otra parte, los protones del anillo pirrólico dan lugar a tres dobletes de dobletes. Teniendo en cuenta su desplazamiento químico y el valor de sus constantes de acoplamiento, el protón que aparece a 6,61 ( $J = 3,6$  Hz,  $J = 3$  Hz) debe ser  $H_2$ , el que aparece a 7,17 ( $J = 3,6$  Hz,  $J = 1,5$  Hz) debe ser  $H_1$  y el más desapantallado, al encontrarse al lado del átomo de nitrógeno, a 7,62 ppm ( $J = 3$  Hz,  $J = 1,5$  Hz) debe ser  $H_3$ . En el resto de los compuestos de esta serie, los desplazamientos químicos de los protones del anillo pirrólico son completamente referibles a los anteriormente indicados, si bien en algunos casos la multiplicidad de las señales no está tan claramente definida debido a la existencia de regioisómeros.

Si bien el átomo de nitrógeno en posición 4 no ejerce ninguna influencia sobre el desplazamiento químico de

los protones del anillo piridazínico, si afecta el desplazamiento químico de los átomos de carbono (Tabla 2). Así el carbono carbonílico en posición 12 resuena a 153,26 ppm, mientras que el que ocupa la posición 5, de tipo urea lo hace a 144,26 ppm. (En cicloaductos derivados de piridazina-3,6-diona, ftalazina-1,4-diona y benzo[*q*]ftalazina-1,4-diona los carbonos carbonílicos aparecen a valores de  $\delta$  comprendidos entre 154 y 156 ppm<sup>11</sup>, mientras que en ureas<sup>79</sup> se han descrito desplazamientos químicos para el carbono carbonílico del orden de 147-149 ppm). Por su parte, los carbonos metilénicos aparecen a 49,45 ppm y 47,82 ppm correspondiendo el primero al grupo metileno que ocupa la posición 7 y el más apantallado al que se encuentra en posición 10, por comparación con los valores obtenidos para compuestos referibles<sup>11</sup>.

En el compuesto 48e, los grupos metilo originan dos dobletes centrados a 1,55 y 1,60 ppm, apareciendo los correspondientes protones metínicos a 5,25 y 5,15 ppm, respectivamente, como demuestran los experimentos de irradiación realizados. Por su parte, los protones etilénicos dan lugar a un múltiplo complejo, centrado a 6,04 ppm, que se simplifica al irradiar cualquiera de los protones metínicos.

Los datos obtenidos indican que, como en otros derivados del (E,E)-2,4-hexadieno<sup>11</sup>, los grupos metilo presentan una disposición *cis*, encontrándose el anillo de tetrahidropiridazina en una conformación tipo bote. El elevado valor de  $\delta$  para los protones metínicos indica una situación próxima a la coplanaridad con los grupos carbonilo, adoptando

los grupos metilo una orientación pseudoaxial que minimiza su interacción con dichos grupos. La diferente naturaleza de los grupos carbonilo permite asignar la señal a 5,25 ppm al protón metínico contiguo al grupo amídico y la señal a 5,15 ppm al protón contiguo al grupo urea.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de 48e (Tabla 2) destacan las señales de los carbonos carbonílicos en las posiciones 12 y 5 a 151,17 y 142,95 ppm, respectivamente (algo más apantallados que en 48a por la influencia de los grupos metilo contiguos) y de los carbonos metínicos  $\text{C}_7$  y  $\text{C}_{10}$  que aparecen a 51,72 y 49,64 ppm, respectivamente.

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del producto obtenido en la reacción con isopreno se observan, además de las señales de los protones aromáticos, un singlete a 1,87 ppm característico del grupo metilo y un multiplete a 5,67 ppm asignable al protón etilénico. Los protones metilénicos adyacentes al carbono no sustituido originan un multiplete centrado a 4,46 ppm, mientras que los más próximos al grupo metilo originan un singlete a 4,36 ppm, valor comparable al observado para los metilenos del aducto 48a. En este caso, los datos espectroscópicos no indican si el producto aislado es una mezcla de regioisómeros o un compuesto único, pero los resultados obtenidos en el tratamiento con ácido sulfúrico concentrado ponen de manifiesto que se trata de la mezcla de regioisómeros 48b y 48b'.

Por otra parte, al emplear dienos 1-sustituídos como 1,3-pentadieno, y 2-metil-1,3-pentadieno, los datos espectroscópicos del producto aislado indican que se trata de

la mezcla de regioisómeros. En este tipo de derivados, el anillo de tetrahidropiridazina adopta una conformación de semisilla, ocupando el grupo metilo contiguo al átomo de nitrógeno una posición pseudoaxial para evitar su interacción con el grupo carbonilo contiguo. El equilibrio conformacional está congelado, lo que hace que los protones del grupo metileno presenten distinto desplazamiento químico al encontrarse uno en disposición pseudoaxial y otro en disposición pseudoecuatorial.

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del producto obtenido en la reacción con pentadieno aparecen duplicadas las señales correspondientes a los protones del anillo piridazínico y al grupo metilo. En el isómero mayoritario (48c'), el grupo metilo aparece como doblete, a 1,32 ppm acoplado con el proton metínico a 5,18 ppm y los protones del grupo metileno aparecen claramente diferenciados ( $\Delta\delta = 0,9$  ppm) debido a su distinta disposición respecto del cono de desapantallamiento del grupo carbonilo.

En el isómero minoritario (48c), el protón metínico aparece algo mas desapantallado, a 5,30 ppm y el correspondiente grupo metilo algo más apantallado, a 1,29 ppm, mientras que los protones metilénicos presentan una menor diferencia en su desplazamiento químico ( $\Delta\delta = 0,74$  ppm).

Estas diferencias permiten la asignación de isómeros: la anisotropía del grupo carbonilo en el agrupamiento urea debe ser inferior a la del grupo carbonilo amídico, lo que explica el menor desapantallamiento del protón metínico en el isómero 48c', y la mayor diferencia entre los protones



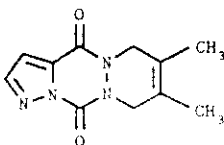
metilénicos, contiguos al agrupamiento amídico.

Análogamente, el producto aislado en la reacción con 2-metil-1,3-pentadieno corresponde también a la mezcla de regoisómeros .

Como datos más significativos indicaremos que los protones metínicos aparecen más apantallados que en el caso anterior y se observa una mayor equivalencia entre los protones metilénicos, si bien la diferencia de desplazamientos químicos entre los protones del grupo metileno es superior cuando dicho grupo se encuentra contiguo al grupo amídico, lo que ha permitido su asignación estructural.

### 3.2.2 Cicloaductos derivados de pirazolo[1,5-d][1,2,4]- triazina-4,7-diona

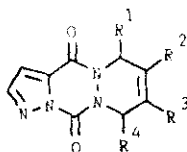
La oxidación de la hidrazida 5,6-dihidropirazolo-[1,5-d][1,2,4]triazina-4,7-diona (49) con tetraacetato de plomo en presencia de 2,3-dimetilbutadieno, isopreno y 1,3-pentadieno conduce a los cicloaductos esperados con buen rendimiento. Sus datos espectroscópicos se recogen en las Tablas 2 y 3.



49a

En el compuesto 49a, los protones pirazólicos aparecen como dobletes ( $J \approx 2$  Hz) centrados a 8,03 ( $H_2$ ) y 7,15 ppm ( $H_3$ ). En el resto de los cicloaductos, si bien el desplazamiento químico de dichos protones se mantiene, las señales son más complicadas al estar registrado el espectro sobre la mezcla de regioisómeros.

En el espectro de  $^1H$ -RMN de 49a además de las señales de los protones aromáticos, se observa una única señal (un singlete a 1,82 ppm) para ambos grupos metilo y dos singletes a 4,42 y 4,46 ppm correspondientes a los grupos metileno. Este resultado indica que, si bien los protones de cada grupo metileno no están diferenciados entre sí debido a la existencia de equilibrio conformacional, el átomo de nitrógeno



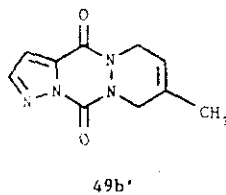
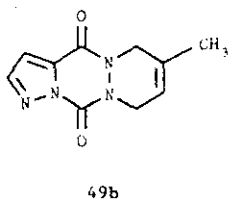
**TABLA 3.** Desplazamientos químicos de los protones del ciclo de tetrahidropiridazina en los cicloaductos derivados de pirazolo[1,5-d][1,2,4]triazina-4,7-diona

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	CH-R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	CH-R <sup>4</sup>
<u>49a</u>	H	Me	Me	H		4,42(s)		1,82(s)		4,46(s)
<u>49b</u>	H	Me	H	H		4,43(s)		1,90(s)	5,73(m)	4,57(m)
<u>49b'</u>	H	H	Me	H		4,53(m)		5,73(m)	1,90(s)	4,48(s)
<u>49c</u>	Me	H	H	H	1,35(d)	5,36(m)	5,95(m)	6,02(m)	4,24(d)	4,92(d)
<u>49c'</u>	H	H	H	Me	4,17(d)	4,92(d)	6,02(m)	5,95(m)	1,37(d)	5,30(m)

en posición 1 afecta a su desplazamiento químico, correspondiendo el valor a 4,46 ppm al grupo metileno más próximo.

Por otra parte, su espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (Tabla 2) es totalmente referible al de 48a, destacando las señales de los carbonos amídico (151,02 ppm) y de tipo urea (143,04 ppm) y las de los carbonos metilénicos a 47,75 y 49,56 ppm, de acuerdo con su disposición relativa respecto de los carbonos indicados.

Los datos espectroscópicos del producto aislado en la reacción con isopreno indican claramente que se trata de la mezcla de aductos regioisómeros 49b y 49b' ya que aparecen

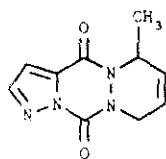


cuatro señales correspondientes a los cuatro grupos metileno en la zona comprendida entre 4,40 y 4,60 ppm. Por comparación con el cicloaducto 49a y teniendo en cuenta la multiplicidad de las señales y su relación de intensidades se han asignado el singlete a 4,43 ppm y el multiplete a 4,57 ppm a los protones metilénicos en 6 y 9 para el aducto 49b, mientras que el multiplete a 4,53 ppm y el singlete a 4,48 ppm corresponden a los protones metilénicos en 6 y 9 para el regioisómero 49b'.

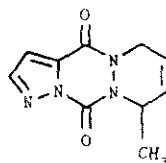
En su espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN aparecen también cuatro carbonos metilénicos. Teniendo en cuenta que un grupo metilo

desapantalla al carbono metilénico contiguo del orden de 3 ppm, las señales a 47,13 y 45,85 ppm pueden asignarse a los carbonos 6 y 9 del aducto 49b y las señales a 43,97 y 48,99 ppm a los mismos carbonos en el aducto 49b'.

En cuanto al producto aislado en la reacción con pentadieno, se trata también de la mezcla de regioisómeros, que



49c

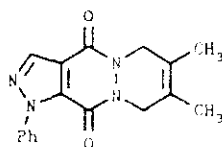


49c'

se diferencian, fundamentalmente, en el desplazamiento químico de los protones metínicos y metilénicos. El multiplete a 5,36 y los dobletes a 4,24 y 4,92 ppm pueden asignarse a los protones indicados para el cicloaducto 49c, mientras que el multiplete a 5,30 y los dobletes a 4,17 y 4,92 corresponden a los mismos protones en 49c'.

### 3.2.4 Cicloaductos derivados de 1-fenilpirazolo[4,5-d]-piridazina-4,7-diona

La oxidación de la hidrazida 1-fenil-5,6-dihidropirazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona (51) con tetraacetato de plomo en presencia de 2,3-dimetilbutadieno conduce al cicloaducto esperado 51a, mientras que la utilización de dienos asimétricos supone la obtención de mezclas de cicloaductos regioisómeros, como indican sus datos espectroscópicos, recogidos en las Tablas 4 y 5.



51a

En los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de estos compuestos se observan dos multipletes centrados a 7,60 y 7,50 ppm correspondientes a los protones orto y a los protones meta y para del grupo fenilo. La pequeña diferencia entre los desplazamientos químicos de ambos tipos de protones indica la falta de conjugación entre el anillo bencénico y el anillo pentagonal<sup>80</sup>. El protón pirazólico aparece a 8,32 ppm.

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 51a se observan, además, cuatro singletes correspondientes a los dos grupos metilo y a los dos grupos metileno existentes en la molécula. Si se comparan los desplazamientos químicos de estas señales con

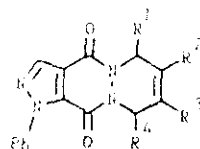


TABLA 4. Desplazamientos químicos de los protones del ciclo de tetrahidropiridazina en los cicloaductos derivados de 1-fenilpirazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	CH-R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	CH-R <sup>4</sup>
<u>51a</u>	H	Me	Me	H		4,49(s)	1,82(s)	1,79(s)		4,42(s)
<u>51b</u>	H	Me	H	H		4,50(s)	1,90(s)	5,71(m)		4,50(m)
<u>51b'</u>	H	H	Me	H		4,58(m)	5,82(m)	1,87(s)		4,42(s)
<u>51c</u>	Me	H	H	H	1,28(d)	5,39(m)	5,72(m)		4,20(d)	4,77(d)
<u>51d</u>	H	Me	H	Me	4,45(dm)	4,67(dm)	1,86(s)	5,68(m)	1,31(d)	5,26(c)
<u>51d'</u>	Me	H	Me	H	1,35(d)	5,34(c)	5,63(m)	1,89(s)	4,35(dm)	4,61(dm)

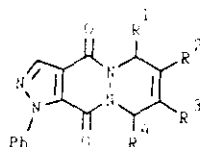


TABLA 5. Desplazamientos químicos ( $^{13}\text{C}$ -RMN) en los cicloaductos derivados de 51

Comp.	C <sub>3</sub>	C <sub>3a</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>11</sub>	C <sub>11a</sub>
<u>51a</u>	137,83	118,95	154,51	47,75*	121,39 <sup>o</sup>	121,94 <sup>o</sup>	47,72*	149,64	132,49

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	C <sub>ipso</sub>	C <sub>orto</sub>	C <sub>meta</sub>	C <sub>para</sub>
<u>51a</u>	-	15,71	-	138,18	125,33	128,36	128,90	

(\*o) Señales intercambiables.



los de los cicloaductos derivados de 1-fenilimidazo[4,5-d]piridazino-4,7-diona (vease pag. 72) se observa que el grupo fenilo ejerce un efecto apantallante sobre los grupos más próximos a él, lo que nos permite asignar el singlete a 4,42 ppm al grupo metileno en 9 y el singlete a 4,49 ppm al grupo metileno en 6. Análogamente, el singlete a 1,79 ppm puede asignarse al grupo metilo en posición 8 y el que aparece a 1,82 ppm corresponde al grupo metilo en posición 7.

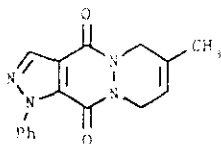
En cuanto a los datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN, es interesante señalar que la influencia del grupo fenilo sobre el desplazamiento químico de los carbonos del anillo de tetrahidropiridazina es pequeña, ya que se observa una única señal para los grupos metilo (15,71 ppm) y los carbonos metilénicos (47,72 y 47,75 ppm) y etilénicos (121,39 y 121,94 ppm) aparecen prácticamente como equivalentes.

Sin embargo, los carbonos carbonílicos aparecen claramente diferenciados, dando lugar a una señal a 154,51 ppm, asignable al carbono carbonílico en posición 4 (al aparecer a valores referibles a los obtenidos para otros compuestos diazaquinónicos<sup>11</sup>) y otra a 149,64 ppm, asignable al carbono carbonílico en posición 11, más apantallado por el grupo fenilo contiguo<sup>81</sup>.

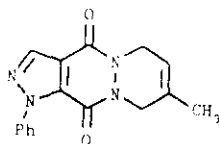
Por otra parte, los carbonos del anillo bencénico aparecen a 138,18 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 128,90 ( $\text{C}_{\text{para}}$ ), 128,36 ( $\text{C}_{\text{meta}}$ ) y 125,33 ppm ( $\text{C}_{\text{orto}}$ ). Si comparamos estos valores con los obtenidos para el N-fenilpirazol<sup>82</sup>, en el que los carbonos orto y para del grupo fenilo aparecen claramente apantallados por el

anillo heterocíclico, se puede concluir que, en nuestro caso, el anillo bencénico y el anillo de pirazol no son coplanares y los desplazamientos químicos de los carbonos del anillo bencénico se ven afectados únicamente por el efecto -I del átomo de nitrógeno al cual se encuentra unido.

En relación con la pareja de regioisómeros 51b y 51b', obtenidos en la reacción con isopreno, se observa la duplicidad de las señales de los protones del anillo de tetrahidropiridazina. En el isómero mayoritario (51b) el grupo metilo aparece a 1,90 ppm, el protón etilénico a 5,17 ppm y los grupos metileno aparecen solapados a 4,50 ppm.



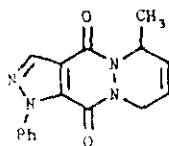
51b



51b'

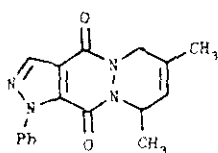
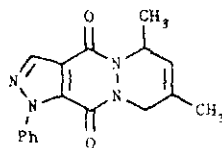
En el isómero minoritario (51b'), el metilo aparece como singlete a 1,87 ppm, el protón etilénico aparece a 5,82 ppm, los protones metilénicos de la posición 9 originan un singlete a 4,42 ppm y los situados en la posición 6 dan lugar a un multiplete a 4,58 ppm.

En la reacción de oxidación de 1-fenil-5,6-dihidropirazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona en presencia de 1,3-pentadieno se ha aislado un único compuesto al que se ha asignado la estructura 51c de acuerdo con sus datos espectroscópicos.

51c

El grupo metilo aparece como un doblete a 1,28 ppm, acoplado con el protón metínico, que origina un multiplete a 5,39 ppm. Los protones metilénicos dan lugar a dos dobletes centrados a 4,20 y 4,77 ppm con una constante de acoplamiento de 18 Hz. El multiplete centrado a 5,72 ppm puede asignarse a los dos protones etilénicos.

El empleo como dieno de 2-metil-1,3-pentadieno ha proporcionado la mezcla de los dos aductos regioisómeros 51d y 51d', en una proporción 1:2.

51d51d'

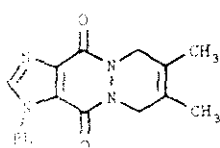
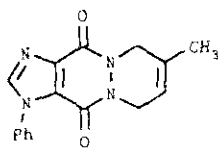
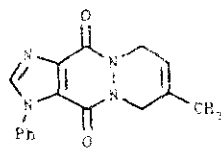
En el isómero minoritario 51d, el protón metínico aparece más apantallado, a 5,26 ppm, debido a la mayor proximidad del grupo fenilo, mientras que los protones metilénicos aparecen más desapantallados, a 4,45 y 4,67 ppm.

En el compuesto 51d', el grupo metilo unido al carbono saturado aparece como un doblete a 1,35 ppm y el protón

metínico acoplado con él como un cuadruplete centrado a 5,34 ppm, valor referible al observado en Fig. Los protones del grupo metileno dan lugar a dos dobletes centrados a 4,35 y 4,61 ppm.

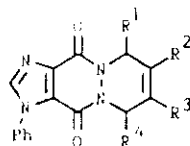
### 5.2.6 Cicloaductos derivados de 1-fenilimidazo[4,5-d]- piridazina-4,7-diona

La oxidación de la hidrazida 1-fenil-5,6-dihidroimidazo[4,5-d]piridazina-4,7-diona (51) en presencia de 2,3-dimetilbutadieno conduce al cicloaducto 53a, aislándose la mezcla de aductos regioisómeros 53b y 53b' en la reacción con isopreno (Tablas 6 y 7).

53a53b53b'

Los datos espectroscópicos de estos compuestos son referibles a los obtenidos para los derivados de 1-fenilpirazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona. El protón imidazólico aparece como singlete a 8,01 ppm y los protones del grupo fenilo originan dos multipletes centrados a 7,53 (protones orto) y a 7,49 ppm (protones meta y para).

En cuanto a los protones del anillo de tetrahidropiridazina, en 53a se observan dos singletes de los dos grupos metilo a 1,79 y 1,82 ppm y dos singletes de los dos grupos metileno a 4,42 y 4,56 ppm. Como en el aducto 51a, el grupo fenilo apantalla al grupo metileno más próximo a él, mientras que el grupo metileno en posición 6, más próximo al átomo de nitrógeno sin sustituir, aparece más desapantallado.



**TABLA 6.** Desplazamientos químicos de los protones del ciclo de tetrahidropiridazina en los cicloaductos derivados de 1-fenilimidazo[4,5-d]piridazina-4,7'-diona

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	CH-R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	CH-R <sup>4</sup>
<u>53a</u>	H	Me	Me	H	4,56 (s)	1,82 (s)	1,79 (s)		4,42 (s)	
<u>53b</u>	H	Me	H	H	4,56 (s)	1,89 (s)	1,77 (m)		4,49 (m)	
<u>53b'</u>	H	H	Me	H	4,64 (m)	1,76 (m)	1,86 (s)		4,41 (s)	

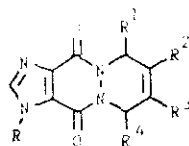


TABLA 7. Desplazamientos químicos ( $^{13}\text{C}$ -RMN) en los cicloaductos derivados de 53  
(R = Ph) y 56 (R =  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ).

Comp.	C <sub>2</sub>	C <sub>3a</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>11</sub>	C <sub>11a</sub>
<u>53a</u>	137,90	132,54	154,59	47,82*	121,46 <sup>o</sup>	122,01 <sup>o</sup>	47,78*	149,73	119,02
<u>56a</u>	143,90	135,13	154,69	47,97*	121,19 <sup>o</sup>	122,11 <sup>o</sup>	47,67*	151,94	126,43
<u>56c</u>	144,02	135,06	156,78	50,18	126,21	119,81	45,27	152,83	126,81

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	CH <sub>2</sub>	C <sub>ipso</sub>	C <sub>orto</sub>	C <sub>meta</sub>	C <sub>para</sub>
<u>53a</u>	-	15,78	-	-	-	138,25	125,40	128,44	128,98
<u>56a</u>	-	15,75	-	-	49,91	138,30	127,84	129,03	128,57
<u>56c</u>	18,76	-	-	-	49,93	138,21	127,86	129,02	128,59

(\* , o) Señales intercambiables.

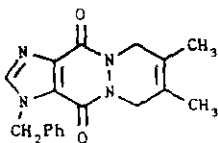
En cuanto a sus datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN (Tabla 7) destaca la equivalencia de los carbonos de los grupos metilo (15,78 ppm), siendo también prácticamente equivalentes los carbonos metilénicos (47,78 y 47,82 ppm) y etilénicos (121,46 y 122,01 ppm). Los desplazamientos químicos de los carbonos del grupo fenilo son análogos a los indicados para el compuesto 51a, lo que pone de manifiesto que no existe coplanaridad entre el anillo bencénico y el anillo imidazólico. Como en 51a, la presencia del anillo bencénico afecta especialmente al carbono carbonílico contiguo, que aparece a 149,73 ppm, mientras que el carbono carbonílico de la posición 4 está más desapantallado y resuena a 154,59 ppm.

En la mezcla de aductos regioisómeros aislados en la reacción con isopreno, puede asignarse la estructura 53b al isómero mayoritario, que presenta un singlete a 4,56 ppm para el grupo metileno en posición 6 y un multiplete a 4,49 ppm para el grupo metileno en posición 9. En el isómero minoritario, los protones del metileno en 6 originan un multiplete centrado a 4,64 ppm y los del metileno en 9 un singlete a 4,41 ppm.



### 3.2.7 Cicloaductos derivados de 1-bencilimidazo[4,5-d]piridazina-4,7-diona

El compuesto de cicloadición 56a se obtiene por oxidación de la hidrazida 1-bencil-5,6-dihidroimidazo[4,5-d]piridazina-4,7-diona (56) en presencia de 2,3-dimetilbutadieno.



56a

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 56a (Tabla 8) se observa un singlete a 1,81 ppm que integra para seis protones y que corresponde a los grupos metilo. En la zona característica de los grupos metileno para este tipo de compuestos aparecen dos singletes a 4,51 y 4,45 ppm que, por comparación con los datos de 53a, pueden asignarse a los grupos metileno en posición 6 y 9, respectivamente. En el espectro aparece también un singlete a 5,67 ppm, correspondiente al grupo metileno del resto bencílico, un multiplete a 7,34 ppm de los protones del anillo bencénico y un singlete a 7,86 ppm asignable al protón imidazólico, algo más apantallado (del orden de 0,15 ppm) que en los derivados de 1-fenilimidazol.

Sus datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN (Tabla 7) son totalmente referibles a los de 53a, si bien se observa la aparición de una señal a 49,91 ppm correspondiente al carbono alifático del

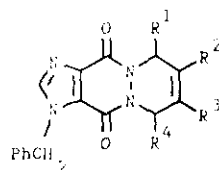
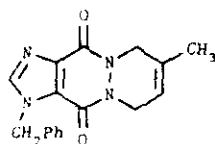
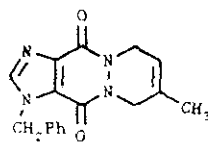


TABLA 8. Desplazamientos quimicos de los protones del ciclo de tetrahidropiridazina en los cicloaductos derivados de 1-bencilimidazo[4,5-d]piridazina-4,7-diona

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	CH-R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	CH-R <sup>4</sup>
<u>56a</u>	H	Me	Me	H	4,51(s)		1,81(s)		4,45(s)	
<u>56b</u>	H	Me	H	H	4,51(s)		1,87(s)	5,72(s)		4,54(m)
<u>56b'</u>	H	H	Me	H	4,59(m)		5,72(m)	1,87(s)		4,45(s)
<u>56c</u>	Me	H	H	H	1,30(d)	5,42(m)	6,01(dm)	5,94(dt)	4,23(d)	4,94(d)

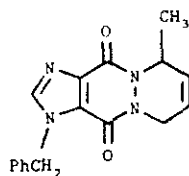
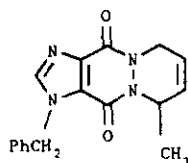
resto bencílico y una mayor equivalencia en los desplazamientos químicos de los carbonos del anillo bencénico al estar unidos a un grupo metileno. Por su parte, los carbonos carbonílicos aparecen a 154,69 ( $C_4$ ) y 151,94 ppm ( $C_{11}$ ).

Si la oxidación de 56 se lleva a cabo en presencia de isopreno se aísla la mezcla de aductos regioisómeros 56b y 56b'.

56b56b'

El aducto mayoritario es 56b apareciendo sus grupos metileno en 6 y en 9 como un singlete y un multiplete a 4,51 y 4,54 ppm, respectivamente. En el isómero minoritario se observa una mayor diferencia entre los protones indicados, que aparecen a 4,59 y 4,45 ppm. De nuevo, la desaparición de uno de los grupos metilo provoca el desapantallamiento (-0,08 ppm) de los protones del grupo metileno contiguo.

En la oxidación de 56 en presencia de 1,3-pentadieno se observa la existencia de los dos cicloaductos regioisómeros 56c y 56c' en el bruto de reacción, si bien la recrystalización conduce a un solo isómero al que se ha asignado la estructura 56c de acuerdo con sus datos espectroscópicos.

56c56c'

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 56c aparece un doblete a 1,30 ppm del grupo metilo, acoplado con el hidrógeno metínico contiguo, que resuena a 5,42 ppm y aparece como multiplete. Los protones del grupo metileno aparecen claramente diferenciados, a 4,23 y 4,94 ppm de acuerdo con su disposición relativa respecto al grupo carbonilo contiguo. Los protones etilénicos aparecen a 5,94 (doblete de triplete) y 6,01 ppm (doblete de multipletes). Ambos protones se encuentran acoplados entre sí con una constante de acoplamiento del orden de 10 Hz, encontrándose el primero de ellos acoplado con los protones del grupo metileno con una constante del orden de 3 Hz, mientras que el que resuena a 6,01 está acoplado con los protones metilénicos con una constante diferente para cada uno de ellos ( $J = 2,5$  Hz con el protón ecuatorial y  $J = 1,5$  Hz con el protón axial) y además está acoplado con el protón metínico ( $J = 5,6$  Hz). Estos datos permiten asignar la señal a 6,01 ppm al protón etilénico más próximo al grupo metilo, mientras que la señal a 5,94 ppm corresponde al protón más alejado.

También interesa destacar la aparición en el espectro de dos dobletes a 5,57 y 5,77 ppm ( $J = 14,7$  Hz) correspondientes a los protones del grupo metileno del resto

bencílico, que dejan de ser isocronos al existir en la molécula un centro quiral.

Los datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN son referibles a los del compuesto 56a, apareciendo los carbonos contiguos a nitrógeno a 48,22 y 50,18 ppm. El desplazamiento químico de los grupos carbonilo es ahora de 152,83 ( $\text{C}_{11}$ ) y 156,78 ( $\text{C}_4$ ) ppm, algo más desapantallados que en 56a como consecuencia del cambio en la conformación del anillo de tetrahidropiridazina.

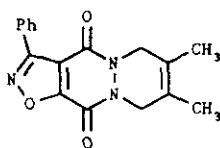
### 3.2.9 Cicloaductos derivados de 3-fenilisoxazolo[4,5-d]-piridazina-4,7-diona

La oxidación de la hidrazida 3-fenil-5,6-dihidro-isoxazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona (59) en presencia de dienos simétrica y asimétricamente sustituidos conduce a los cicloaductos esperados, cuyos datos espectroscópicos se recogen en las Tablas 9 y 10.

En los compuestos de esta serie, los protones meta y para del anillo bencénico dan lugar a un multiplete centrado a 7,52 ppm, mientras que los protones orto, al estar más desapantallados por el efecto anisotrópico del doble enlace C-H del anillo heterocíclico, resuenan a 8,24 ppm.

En cuanto a los datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN, los carbonos del anillo bencénico más afectados por la presencia del anillo heterocíclico son el carbono ipso, que presenta un desplazamiento químico del orden de 125,7 ppm y el carbono para, que resuena hacia 131 ppm, apareciendo los carbonos orto a 128,5 ppm y los meta a 129,3 ppm.

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 59a, obtenido en la



59a

reacción con 2,3-dimetilbutadieno, aparecen tres singletes en

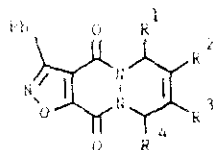


TABLA 9. Desplazamientos químicos de los protones del ciclo de tetrahidropiridazina en los cicloaductos derivados de 1-fenilisoxazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	CH-R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	CH-R <sup>4</sup>
<u>59a</u>	H	Me	Me	H		4,49(s)		1,84(s)		4,55(s)
<u>59b</u>	H	Me	H	H		4,50(s)		1,91(s)	5,79(m)	4,65(m)
<u>59b'</u>	H	H	Me	H		4,58(m)		5,79(m)	1,91(s)	4,57(s)
<u>59c'</u>	H	H	H	Me	4,36(d)	4,80(d)	6,01(dt)	6,09(dm)	1,40(d)	5,52(m)
<u>59d</u>	H	Me	H	Me	4,28(d)	4,63(d)	1,87(s)	5,77(m)	1,36(d)	5,49(m)
<u>59d'</u>	Me	H	Me	H	1,31(d)	5,49(m)	5,77(m)	1,87(s)	4,36(d)	4,69(d)
<u>59e</u>	Me	H	H	Me	1,57(d)	5,37(m)		6,11(m)	1,61(d)	5,44(m)

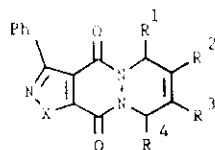


TABLA 10. Desplazamientos químicos ( $^{13}\text{C}$ -RMN) de los cicloaductos derivados de 59  
(X = O) y 64 (X = S).

Comp.	C <sub>3</sub>	C <sub>3a</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>11</sub>	C <sub>11a</sub>
<u>59a</u>	160,60	114,90	152,76	47,85	122,28	121,54	47,93	147,40	161,80
<u>59c'</u>	160,63	114,78	154,92	45,96	119,59	125,91	50,71	148,15	162,15
<u>59d</u>	160,52	114,76	154,39	48,38	127,17	120,35	50,69	147,23	162,06
<u>59e</u>	160,71	114,91	152,19	51,17*	126,39 <sup>O</sup>	125,55 <sup>O</sup>	51,04*	146,98	161,63
<u>64a</u>	168,72	128,34	153,17	47,86	122,06	121,23	47,86	151,21	160,31
<u>64c'</u>	168,78	128,16	155,23	45,25	119,68	125,96	50,47	152,00	161,08



TABLA 10. Continuación.

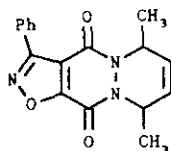
Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	C <sub>ipso</sub>	C <sub>orto</sub>	C <sub>meta</sub>	C <sub>para</sub>
<u>59a</u>	-	15,87*	15,78*	-	125,73	128,44	129,23	131,03
<u>59c'</u>	-	-	-	18,93	125,69	128,54	129,23	131,14
<u>59d</u>	-	19,72	-	19,17	125,64	128,44	129,16	131,06
<u>59e</u>	21,47*	-	-	21,26*	125,88	128,50	129,31	131,01
<u>64a</u>	-	15,85*	15,74*	-	133,44	127,72	129,54	129,78
<u>64c'</u>	-	-	-	18,93	133,41	127,82	129,54	129,94

(\* , o) Señales intercambiables.

la zona alifática, correspondiendo el primero de ellos, a 1,84 ppm y que integra para seis protones, a los dos grupos metilo y los otros dos, a 4,49 y 4,55 ppm a los protones metilénicos en 6 y en 9, de acuerdo con la influencia relativa del grupo fenilo y del átomo de oxígeno.

En cuanto a sus datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN, el anillo pentagonal afecta minimamente a los desplazamientos químicos de los carbonos del anillo de tetrahidropiridazina, ya que tanto los carbonos metílicos como los metilénicos y etilénicos aparecen como prácticamente equivalentes entre sí. Las señales más significativas son las que corresponden a los carbonos carbonílicos, que aparecen a 152,76 y 147,40 ppm. Si se comparan estos valores con los obtenidos para los mismos carbonos en los cicloaductos derivados de 3-fenilisotiazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona (Tabla 10) puede asignarse la señal más desapantallada al grupo carbonilo en posición 4, mientras que la que aparece a campo más alto debe corresponder al grupo carbonilo en posición 11.

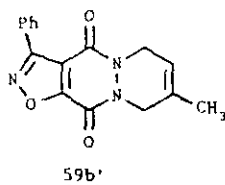
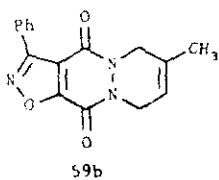
El empleo como dieno del (E,E)-2,4-hexadieno conduce al cicloaducto 59e, cuyo anillo de tetrahidropiridazina posee una conformación tipo bote.



59e

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 59a, los grupos metilo originan dos dobletes, centrados a 1,57 y 1,61 ppm, como consecuencia de su acoplamiento con los protones metínicos correspondientes, que aparecen como multipletes a 5,37 y 5,44 ppm. Los protones etilénicos originan un multiplete complejo centrado a 6,11 ppm. En su espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN destacan las señales de los carbonos carbonílicos a 152,19 y 146,98 ppm, algo más apantallados que en 59a por efecto de los grupos metilo contiguos.

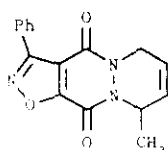
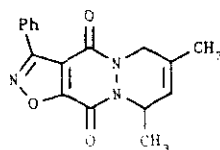
Cuando la oxidación de 59 se lleva a cabo en presencia de isoptreno se obtiene la mezcla de los aductos regioisómeros 59b y 59b' (en proporción 2:1) como indica la



aparición en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del producto obtenido en la reacción de cuatro señales entre 4,5 y 4,7 ppm. Teniendo en cuenta su intensidad relativa y el efecto ejercido por los grupos metilo, el aducto mayoritario debe ser 59b, que presenta un singlete a 4,50 ppm para el grupo metileno en 6 y un multiplete a 4,65 ppm para el grupo metileno en 9, mientras que los protones de los mismos grupos aparecen como un multiplete a 4,58 y un singlete a 4,57 ppm en el compuesto 59b'.

Cuando se emplean dienos 1-sustituídos, como el

1,3-pentadieno y el 2-metil-1,3-pentadieno, la presencia del grupo fenilo en posición 3 condiciona la estereoquímica de la reacción, aislándose un único regioisómero en el primer caso y la mezcla de ambos, con claro predominio (4:1) de uno de ellos, en el segundo. Los datos espectroscópicos de los compuestos obtenidos permiten asignar la estructura 59c' al aducto obtenido con pentadieno y la estructura 59d al aducto mayoritario formado en la reacción con 2-metil-1,3-pentadieno.

59c'59d

En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto obtenido en la reacción con pentadieno aparece el doblete del grupo metilo a 1,40 ppm, acoplado con el proton metínico a 5,52 ppm ( $J = 6,6$  Hz). Los protones del grupo metileno aparecen claramente diferenciados, correspondiendo el doblete a 4,36 ppm al proton en posición axial y el doblete a 4,80 ppm al que se encuentra en posición ecuatorial ( $J_{\text{geminal}} = 18$  Hz). La diferencia de desplazamiento químico entre ellos es de 0,44 ppm, análoga a la encontrada en el caso del aducto 64c', lo que indica que debe encontrarse en la posición 6.

El proton etilénico que ocupa la posición 7 aparece a 6,01 ppm como un doblete de tripletes al estar acoplado con el proton etilénico contiguo con una constante de acopla-

miento de 10 Hz y con los protones metilénicos con una constante de 3 Hz. El protón etilénico en 8 da lugar a un doblete de multipletes (6,09 ppm) al estar acoplado con el protón etilénico contiguo, con el protón metínico ( $J = 4,5$  Hz) y con los protones metilénicos ( $J = 1,5$  Hz para el protón axial y  $J = 2,5$  Hz para el protón ecuatorial). Además de los acoplamientos reducidos, se observa también un acoplamiento a larga distancia entre el protón metínico y los protones metilénicos del orden de 1,1 Hz.

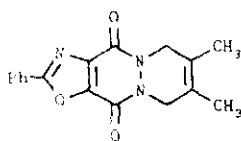
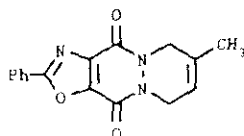
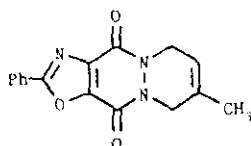
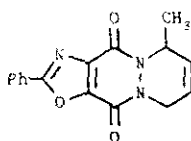
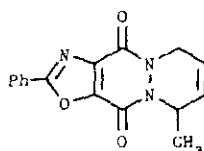
En cuanto a su espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, el carbono metínico aparece a 50,71 ppm y el carbono metilénico a 45,36 ppm. Los carbonos etilénicos resuenan a 119,59 y 127,91 ppm, correspondiendo esta última señal al carbono más próximo al grupo metilo. El grupo metilo origina un pequeño desplazamiento de los carbonos carbonílicos (2 ppm para el carbono más alejado y 0,7 ppm para el carbono más próximo), como ocurre en los aductos de pentadieno derivados de diazaquinonas simétricas <sup>11</sup>, y en otros aductos referibles estudiados en este trabajo.

Por otra parte, en la reacción con 2-metil-1,3-pentadieno se aíslan los dos aductos regioisómeros. En el isómero mayoritario, 59d, el grupo metilo aparece a 1,36 ppm y los protones metilénicos a 4,28 y 4,63 ppm, mientras que en el isómero minoritario el grupo metilo resuena a 1,31 ppm y los protones metilénicos lo hacen a 4,36 y 4,69 ppm. El desplazamiento químico del protón metínico (5,49 ppm) y del protón etilénico (5,77 ppm) coinciden en ambos isómeros.

Los datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN de 59d son referibles a los obtenidos para 59c', teniendo en cuenta la presencia adicional de un grupo metilo. Así, el carbono metínico resuena a 50,69 ppm y el carbono metilénico a 48,38 ppm. Los carbonos carbonílicos aparecen a 154,39 ( $\text{C}_4$ ) y 147,23 ppm ( $\text{C}_{11}$ ), mientras que en el isómero minoritario  $\text{C}_4$  aparece algo más apantallado (153,24 ppm) por el grupo metilo contiguo y  $\text{C}_{11}$  más desapantallado, a 148,98 ppm.

### 3.2.11 Cicloaductos derivados de 2-feniloxazolo[4,5-d]-piridazina-4,7-diona

La oxidación de la hidrazida 2-fenil-5,6-dihidro-oxazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona (62) en presencia de 2,3-dimetilbutadieno conduce al cicloaducto 62a, mientras que al emplear isopreno y 1,3-pentadieno se obtiene la correspondiente mezcla de aductos regioisómeros, cuyos datos espectroscópicos se recogen en las Tablas 11 y 12.

62a62b62b'62c62c'

Los protones del anillo bencénico en todos los cicloaductos preparados dan lugar a dos multipletes, centrado el correspondiente a los protones meta y para a 7,56 ppm y el de los protones orto a 8,31 ppm.

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 62a aparece el singlete de los grupos metilo a 1,85 ppm y los singletes de los

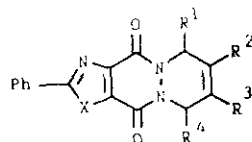


TABLA 11. Desplazamientos químicos de los protones del ciclo de tetrahidropiridazina en los cicloaductos derivados de 2-feniloxazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona (X = O) y 2-feniltiazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona (X = S)

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	CH-R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	CH-R <sup>4</sup>
<u>62a</u>	H	Me	Me	H	4,56(s)		1,85(s)		4,58(s)	
<u>62b</u>	H	Me	H	H	4,56(s)		1,92(s)	5,80(m)	4,66(m)	
<u>62b'</u>	H	H	Me	H	4,66(m)		5,80(m)	1,92(s)	4,58(s)	
<u>68a</u>	H	Me	Me	H	4,56(s)		1,84(s)		4,51(s)	
<u>68b</u>	H	Me	H	H	4,58(s)		1,92(s)	5,78(m)	4,62(m)	
<u>68b'</u>	H	H	Me	H	4,67(m)		5,78(m)	1,92(s)	4,53(s)	



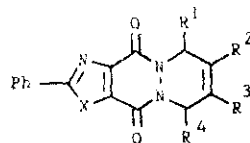


TABLA 12. Desplazamientos químicos ( $^{13}\text{C}$ -RMN) en los cicloaductos derivados de 62  
(X = O) y 68 (X = S)

Comp.	C <sub>2</sub>	C <sub>3a</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>11</sub>	C <sub>11a</sub>
<u>62a</u>	166,33	139,02	153,17	48,04	121,73*	122,22*	48,15	149,17	145,40
<u>68a</u>	175,00	150,45	152,99*	48,01	121,34 <sup>o</sup>	121,88 <sup>o</sup>	48,01	152,96*	135,00

comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	C <sub>ipso</sub>	C <sub>orto</sub>	C <sub>meta</sub>	C <sub>para</sub>
<u>62a</u>	-	15,86	-	-	125,07	128,11	129,03	132,76
<u>68a</u>	-	16,00	-	-	131,92	127,67	129,06	132,09

(\* , o) Señales intercambiabiles.

grupos metileno a 4,58 y 4,56 ppm. Por comparación de estos datos con los del cicloaducto 62a, obtenido en la reacción de 2-feniltiazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona y 2,3-dimetilbutadieno se puede asignar la señal a 4,56 ppm a los protones en posición 6. En su espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN destaca la no equivalencia de los carbonos carbonílicos, que aparecen a 153,17 ( $\text{C}_4$ ) y 149,17 ( $\text{C}_{11}$ ) ppm.

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de los regioisómeros obtenidos en la reacción con isopreno se puede asignar el singlete a 4,56 ppm y el multiplete a 4,66 ppm a los protones en 6 y en 9 para el cicloaducto 62b, mientras que el multiplete a 4,66 ppm y el singlete a 4,58 ppm corresponderían a los protones indicados en 62b'.

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del producto obtenido en la reacción con pentadieno se observan señales duplicadas para el grupo metilo y los protones del anillo de tetrahidropiridazina, lo que indica la formación de los dos regioisómeros 62c y 62c', pero su desplazamiento químico es tan próximo que no es posible efectuar una asignación fiable.

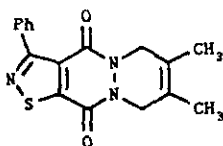
3.2.12      Cicloaductos derivados de 3-fenilisotiazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona

La oxidación de la hidrazida 3-fenil-5,6-dihidro-isotiazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona (64) en presencia de dienos simétrica y asimétricamente sustituidos conduce a los cicloaductos esperados, cuyos datos espectroscópicos se recogen en las Tablas 10 y 13 .

En los compuestos de esta serie, los protones meta y para del anillo bencénico dan lugar a un multiplete centrado a 7,48 ppm, mientras que los protones orto, al estar más desapantallados por el efecto anisotrópico del anillo heterocíclico resuenan a 7,88 ppm.

En cuanto a los datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN, los carbonos del anillo bencénico más afectados por la presencia del anillo heterocíclico son el carbono ipso, que presenta un desplazamiento químico del orden de 133,4 ppm y el carbono para, que resuena a 129,8 ppm.

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 64a, obtenido en la



64a

reacción con 2,3-dimetilbutadieno, aparecen cuatro singletes en la zona alifática, correspondiendo los dos primeros, a 1,84 y

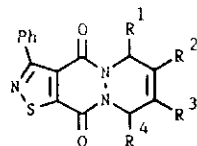


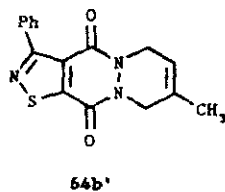
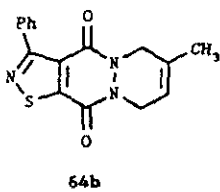
TABLA 13. Desplazamientos químicos de los protones del ciclo de tetrahidropiridazina  
en los cicloaductos derivados de 3-fenilisotiazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	CH-R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	CH-R <sup>4</sup>
<u>64a</u>	H	Me	Me	H	4,45(s)		1,84(s)	1,81(s)		4,52(s)
<u>64b</u>	H	Me	H	H	4,45(s)		1,91(s)	5,76(m)		4,61(m)
<u>64b'</u>	H	H	Me	H	4,52(m)		5,76(m)	1,88(s)		4,52(s)
<u>64c'</u>	H	H	H	Me	4,26(d)	4,79(d)	5,98(dt)	6,07(dm)	1,40(d)	5,48(m)

1,81 ppm a los protones metílicos en 7 y en 8 y los otros dos, a 4,45 y 4,52 ppm, a los protones metilénicos en 6 y en 9, de acuerdo con la influencia relativa del grupo fenilo y del átomo de azufre.

En cuanto a su datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN (Tabla 10), el anillo pentagonal afecta mínimamente a los desplazamientos químicos de los carbonos del anillo de tetrahidropiridazina, ya que tanto los carbonos metílicos como los metilénicos y etilénicos aparecen prácticamente equivalentes entre sí, las señales más significativas son las que corresponden a los carbonos carbonílicos, que aparecen a 153,17 y 151,21 ppm. Si se comparan estos valores con los obtenidos para los mismos carbonos en los cicloaductos derivados de la 3-fenilisoxozalo-[4,5-d]piridazina-4,7-diona puede asignarse la señal más desapantallada al grupo carbonilo en posición 4, mientras que la que aparece a campo más alto debe corresponder al grupo carbonilo en posición 11.

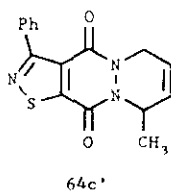
Cuando la oxidación de **64** se lleva a cabo en presencia de isopreno, se obtiene la mezcla de los aductos regioisómeros **64b** y **64b'** como indica la aparición en el espec-



tro de  $^1\text{H}$ -RMN del producto obtenido en la reacción de cuatro

señales entre 4,5 y 4,7 ppm. Teniendo en cuenta su intensidad relativa y el efecto ejercido por los grupos metilo, el aducto mayoritario debe ser 64b, que presenta un singlete a 4,45 ppm para el grupo metileno en posición 6 y un multiplete a 4,61 ppm para el grupo metileno en 9, mientras que los protones de los grupos indicados aparecen como un multiplete y un singlete solapados a 4,52 ppm en el compuesto 64b'.

Cuando se emplea el 1,3-pentadieno, la presencia del grupo fenilo en posición 3 condiciona el curso estereoquímico de la reacción, aislándose, como en casos anteriores, un único regioisómero, al que se ha asignado la estructura 64c'.



Así, en su espectro de <sup>1</sup>H-RMN aparece el doblete del grupo metilo a 1,40 ppm, acoplado con el protón metínico a 5,48 ppm ( $J = 6,6$  Hz). Los protones del grupo metileno aparecen claramente diferenciados, correspondiendo el doblete a 4,26 ppm al protón en posición axial y el doblete a 4,79 ppm al que se encuentra en posición ecuatorial ( $J_{\text{geminal}} = 18$  Hz).

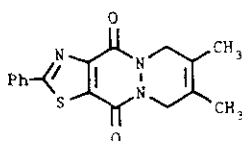
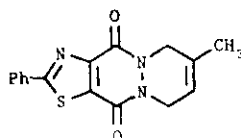
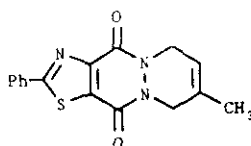
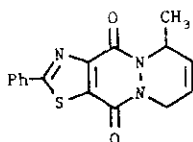
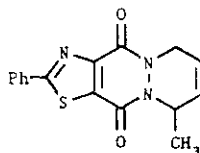
El protón etilénico que ocupa la posición 7 aparece a 5,98 ppm como un doblete de triplete al estar acoplado con el protón etilénico contiguo con una constante de acoplamiento de 10 Hz y con los protones metilénicos con una constan-

te de 3 Hz. El protón etilénico en 8 (6,07 ppm) da lugar a un doblete de multipletes al estar acoplado con el protón etilénico contiguo, con el protón metínico ( $J = 4,5$  Hz) y con los protones metilénicos ( $J = 1,5$  Hz para el protón axial y  $J = 2,5$  Hz para el protón ecuatorial). Además de los acoplamientos indicados se observa también un acoplamiento a larga distancia entre el protón metínico y los protones metilénicos del orden de 1,3 Hz.

En cuanto a su espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, es totalmente referible al del compuesto 59G', apareciendo los carbonos metínico y metilénico a 50,47 y 45,25 ppm, respectivamente. Los carbonos etilénicos  $\text{C}_7$  y  $\text{C}_8$  resuenan a 119,68 y 125,96 ppm y los carbonos carbonílicos lo hacen a 155,23 ( $\text{C}_4$ , más alejado del grupo metilo) y 152,00 ( $\text{C}_{11}$ ) ppm.

### 3.2.14 Cicloaductos derivados de 2-feniltiazolo[4,5-d]-piridazina-4,7-diona

La oxidación de la hidrazida 2-fenil-5,6-dihidrotiazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona (68) en presencia de 2,3-dimetilbutadieno conduce al cicloaducto 68a, mientras que el empleo de isopreno y 1,3-pentadieno produce la mezcla de regioisómeros (Tablas 11 y 12).

68a68b68b'68c68c'

Los protones del anillo bencénico en todos los cicloaductos preparados dan lugar a dos multipletes, centrado el correspondiente a los protones meta y para a 7,52 ppm y el de los protones orto a 8,15 ppm.

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 68a aparece el singlete de los dos grupos metilo a 1,84 ppm y los singletes de



los grupos metileno a 4,56 y 4,51 ppm. Por comparación de estos datos con los del cicloaducto 62a, obtenido en la reacción de 2-feniloxazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona y 2,3-dimetilbutadieno se puede asignar la señal a 4,56 ppm a los protones en posición 6. Por lo que se refiere a su espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, los desplazamientos químicos del anillo de tetrahidropiridazina son análogos a los del aducto 62a. El resto de los carbonos presenta un desplazamiento químico diferente como consecuencia de la distinta naturaleza del anillo heterocíclico pentagonal, que también afecta al desplazamiento químico de los grupos carbonilo, que aparecen muy próximos entre sí, a 152,99 y 152,96 ppm.

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de los regioisómeros obtenidos en la reacción con isopreno se puede asignar el singlete a 4,58 ppm y el multiplete a 4,62 ppm a los protones en 6 y 9 para el cicloaducto 68b, y el multiplete a 4,67 ppm y el singlete a 4,53 ppm corresponderían a los protones indicados en 68b'.

El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del producto obtenido en la reacción con pentadieno pone claramente de manifiesto la existencia de los dos regioisómeros 68c y 68c', si bien no ha sido posible realizar una asignación totalmente fiable de los desplazamientos químicos correspondientes a ambos compuestos.

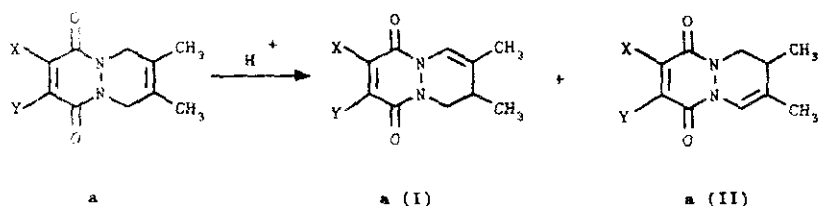
## 3.3

## TRATAMIENTO EN MEDIO ACIDO

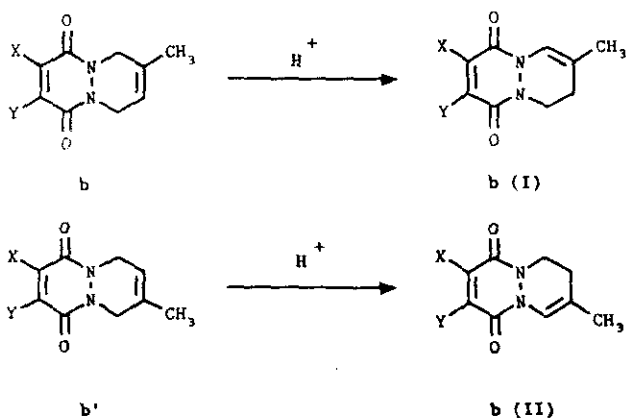
El tratamiento con ácido sulfúrico concentrado de los cicloaductos anteriormente obtenidos ha permitido, de una parte, establecer la existencia de aductos regioisómeros en la mezcla de reacción cuando no era posible por los datos cromatográficos y espectroscópicos, contribuyendo, además, a su asignación estructural y, de otra parte, comprobar la estabilidad de este tipo de compuestos en medio ácido en orden a la realización de otras transformaciones posteriores.

Como se ha indicado en los Antecedentes Bibliográficos, la isomerización del doble enlace creado en la cicloadición a la posición contigua a uno de los nitrógenos piridazínicos requiere la presencia sobre dicho enlace de sustituyentes que estabilicen el carbocatión a través del cual ocurre la reacción. Por tanto, los cicloaductos que se han sometido a este tratamiento son los preparados a partir de 2,3-dimetilbutadieno, isopreno y 2-metil-1,3-pentadieno.

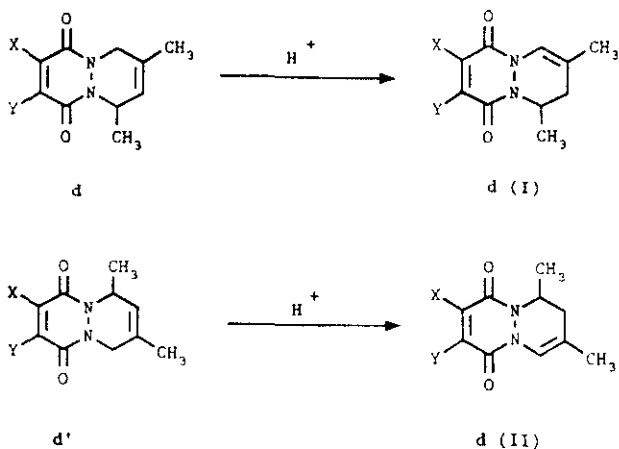
Si bien las reacciones con 2,3-dimetilbutadieno conducen, en cada caso, a un único cicloaducto, la isomerización del doble enlace da lugar a la formación de dos compuestos isómeros, ya que al no ser simétrico el compuesto de partida y estar sustituidos los dos carbonos del doble enlace, pueden formarse dos carbocationes intermedios de la misma o parecida estabilidad.



Por el contrario, al utilizar como dieno isopreno, en la propia reacción de cicloadición se forman dos cicloaductos regioisómeros, no separables como anteriormente se ha indicado, cada uno de los cuales al poseer una única posición del doble enlace sustituida puede dar lugar a un único derivado isomerizado.



Los mismos resultados se obtienen partiendo de 2-metil-1,3-pentadieno.



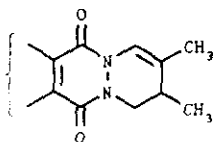
El tratamiento en medio ácido de los cicloaductos objeto de estudio conduce, pues, a una mezcla de compuestos regioisómeros, que en determinados casos se han podido separar por cromatografía en columna. Su asignación estructural se ha realizado de acuerdo con sus datos espectroscópicos de  $^1H$ -RMN y  $^{13}C$ -RMN, por comparación con los correspondientes a los derivados isomerizados de los cicloaductos de diazaquinonas simétricas.

Su estudio por difracción de rayos  $x^{11}$  indica que la isomerización del doble enlace a la posición conjugada con el grupo amido próximo da lugar a la formación de un área de planaridad que modifica las características conformacionales del anillo de tetrahidropiridazina que se refleja claramente en

sus datos espectroscópicos.

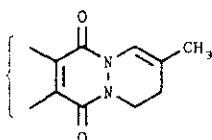
En los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de todos los compuestos isomerizados destaca la aparición de una señal a campo muy bajo (6,9-7,5 ppm) que sólo puede asignarse al protón etilénico contiguo a nitrógeno, fuertemente desapantallado por el efecto anisotrópico del grupo carbonilo contiguo. Este protón suele aparecer como multiplete, al estar acoplado alílicamente con los protones de los grupos metilo y metileno unidos al doble enlace.

En los compuestos derivados de 2,3-dimetilbutadie-



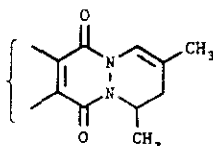
no, los protones del grupo metileno dan lugar a dos dobletes de dobletes en la zona comprendida entre 3,9 y 4,5 ppm, mientras que el protón metínico aparece como un multiplete a campo más alto (hacia 2,5 ppm) al estar más alejado del grupo amido. La no equivalencia de los protones metilénicos indica que el equilibrio conformacional está congelado. El valor de sus constantes de acoplamiento con el protón metínico contiguo (del orden de 4 Hz) excluye la posibilidad de una disposición axial-axial, por lo que el protón metínico debe encontrarse en posición pseudoecuatorial. Por lo tanto, el grupo metilo unido al mismo carbono ocupará una posición pseudoaxial, minimizando así su interacción con el grupo metilo contiguo<sup>83</sup>.

En los derivados de isopreno, los protones de los grupos metileno dan lugar a dos triplete centrados hacia



2,3-2,5 ppm (metileno contiguo al doble enlace) y hacia 4,2-4,4 ppm (metileno contiguo a nitrógeno) con una constante de acoplamiento vecinal del orden de 6 Hz, existiendo equilibrio conformacional.

En los derivados de 2-metil-1,3-pentadieno el equilibrio conformacional está de nuevo congelado. El grupo metilo contiguo a nitrógeno está en disposición pseudoaxial, lo que evita su interacción con el grupo carbonilo. El protón metínico correspondiente aparece como multiplete a campo muy bajo (5,5-6,0 ppm), al encontrarse dentro del cono de desapantallamiento del grupo carbonilo contiguo.



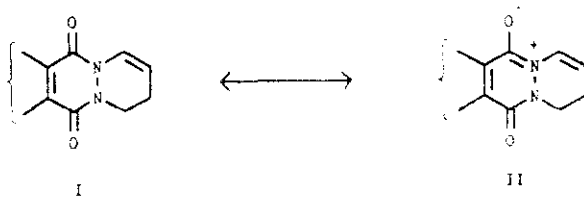
Los protones del grupo metileno dan lugar a un doblete hacia 2,0 ppm y a un doblete de dobletes poco resuelto, (debido a la existencia de acoplamientos a larga distancia con el protón etilénico y el grupo metilo unido al doble enlace)

hacia 2,3 ppm. El valor de su constante de acoplamiento con el protón metínico contiguo, del orden de 6 Hz, confirma la disposición pseudoecuatorial de dicho protón.

En los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN la isomerización del doble enlace se pone claramente de manifiesto por la desaparición de una de las señales que aparece entre 44 y 55 ppm en los aductos de partida y la presencia de una nueva señal entre 26 y 33 ppm que corresponde al carbono metilénico o metínico contiguo al doble enlace.

El carbono etilénico contiguo a nitrógeno aparece a valores de  $\delta$  comprendidos entre 114 y 117 ppm en función del número y posición de los sustituyentes en el anillo de tetrahidropiridazina y en el anillo heterocíclico pentagonal. De la misma manera, el carbono etilénico que soporta el grupo metilo presenta también un desplazamiento químico característico, a valores de  $\delta$  comprendidos entre 114 y 124 ppm, que depende de los factores antes indicados.

La isomerización del doble enlace afecta igualmente al desplazamiento químico de los grupos carbonilo en relación con los valores observados en los cicloaductos de partida. La conjugación entre el doble enlace etilénico y el grupo carbonilo contiguo a través del par de electrones sin compartir del átomo de nitrógeno da lugar a un apantallamiento del orden de 3 ppm de la señal del grupo carbonilo como consecuencia de la mayor participación de la forma canónica II:

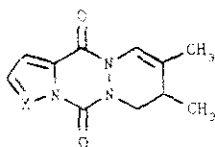


El carbono carbonílico más alejado del doble enlace resuena prácticamente al mismo valor de  $\delta$  que en los aductos de partida. Esta variación en los desplazamientos químicos de los grupos carbonilo ha sido fundamental en la asignación estructural de los compuestos isomerizados.



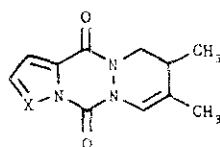
3.2.1.1 Cicloaductos derivados de pirrolo[1,2-d][1,2,4]-  
 triazina-1,4-diona y pirazolo[1,5-d][1,2,4]tria-  
 zina-4,7-diona

En el tratamiento con ácido sulfúrico concentrado a temperatura ambiente de los cicloaductos 48a y 42a se han obtenido los derivados isomerizados 48a (I) y 48a (II) y 49a (I) y 49a (II), respectivamente.



X - CH 48a (I)

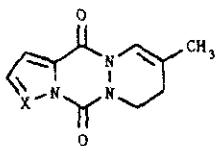
X - N 49a (I)



X - CH 48a (II)

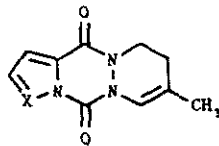
X - N 49a (II)

Análogamente, en el tratamiento en medio ácido de las mezclas de aductos regioisómeros preparados a partir de las hidrazidas 48 y 49 con isopreno y 2-metil-1,3-pentadieno se han aislado los correspondientes derivados isomerizados.



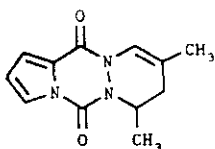
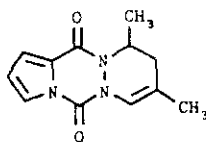
X - CH 48b (I)

X - N 49b (I)



X - CH 48b (II)

X - N 49b (II)

48d (I)48d (II)

Los compuestos 48b (I) y 48b (II), así como 48d (I) y 48d (II), se han separado por cromatografía de columna. Los datos espectroscópicos de los compuestos obtenidos se encuentran recogidos en las Tablas 14-16.

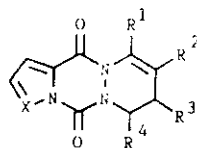
La asignación estructural de estos compuestos se ha realizado teniendo en cuenta la variación del desplazamiento químico de los carbonos carbonílicos como consecuencia de la isomerización del doble enlace.

Así, en los derivados del tipo I, mientras que el carbono imídico presenta un desplazamiento químico análogo al que posee en los cicloaductos de partida, el carbono amidico aparece hacia 148 ppm en los compuestos derivados de 48 y hacia 146 ppm en los derivados de 42, valores que indican que el doble enlace carbono-carbono se encuentra entre las posiciones 9 y 10. En los derivados de 49 se ha utilizado la misma numeración que en los derivados de 48 para poder realizar la discusión conjuntamente.

Por el contrario, en los derivados del tipo II, el carbono más afectado es el imídico, que resuena entre 139 y 142 ppm, por lo que el doble enlace debe encontrarse entre las posiciones 7 y 8.

En cuanto a los datos de  $^1\text{H}$ -RMN, la señal más significativa es la del protón etilénico, que en los compuestos 48b (I) y 48d (I) aparece a 7,26 y 7,28 ppm, respectivamente, mientras que en sus isómeros correspondientes lo hace a 7,11 y 7,12 ppm. Estos valores permiten asignar los desplazamientos químicos de los protones de los derivados 48a (I) y 48a (II) que no se han podido separar, apareciendo el protón etilénico en 48a (I) a 7,13 ppm y en 48a (II) a 6,97 ppm, más desapantallado que en compuestos referibles como consecuencia de su mayor proximidad al agrupamiento imídico. (En este último compuesto, los protones metilénicos dan lugar a dos dobletes de dobletes centrados a 3,63 y 4,21 ppm, siendo estos valores de 3,88 y 4,16 ppm para el isómero 48a (I). La menor diferencia de desplazamiento químico en este caso se debe, posiblemente, a la mayor planaridad del agrupamiento imídico que induce una mayor equivalencia sobre el grupo metileno contiguo).

En los compuestos 49a (I) y 49b (I) el protón etilénico aparece a 7,13 y 7,26 ppm, valores referibles a los anteriores. Sin embargo, en los isómeros 49a (II) y 49b (II) aparecen más desapantallados, a 7,21 y 7,19 ppm, por la influencia del átomo de nitrógeno adicional.



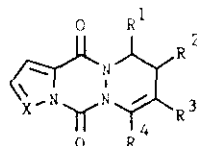
I

**TABLA 14.** Desplazamientos químicos ( $^1\text{H}$ -RMN) de los protones del ciclo de tetra-  
hidropiridazina en los compuestos isomerizados 48 (I) (X = CH) y  
49 (I) (X = N)

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	CH-R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	CH-R <sup>4</sup>
<u>48a</u> (I)	H	Me	Me	H	7,13(m)	1,77(d)	1,12(d)	2,38(m)	3,89(dd)	4,16(dd)
<u>48b</u> (I)	H	Me	H	H	7,26(m)	1,87(d)	2,38(t)		4,24(t)	
<u>48d</u> (I)	H	Me	H	Me	7,28(m)	1,87(m)	1,99(d)	2,73(dd)	1,29(d)	5,32(q)
<u>49a</u> (I)	H	Me	Me	H	7,13(m)	1,87(d)	1,19(d)	2,53(m)	3,97(dd)	4,34(dd)
<u>49b</u> (I)	H	Me	H	H	7,26(m)	1,90(d)	2,45(t)		4,33(t)	

Constantes de acoplamiento (Hz) entre los protones del ciclo de tetra-  
hidropiridazina en los compuestos isomerizados 48 (I) (X = CH) y 49 (I)  
(X = N)

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	J <sub>R<sup>1</sup>R<sup>2</sup></sub>	J <sub>H<sub>3</sub>R<sup>3</sup></sub>	J <sub>H<sub>3</sub>H<sub>4</sub></sub>	J <sub>H<sub>3</sub>R<sup>4</sup></sub>	J <sub>H<sub>4</sub>R<sup>4</sup></sub>
<u>48a</u> (I)	H	Me	Me	H	1,3	6,0	4,5	4,5	13,2
<u>48b</u> (I)	H	Me	H	H	1,5	-	6,6	6,6	-
<u>48d</u> (I)	H	Me	H	Me	0,9	17,1	6,3	-	6,6
<u>49a</u> (I)	H	Me	Me	H	1,2	7,2	4,6	4,2	13,2
<u>49b</u> (I)	H	Me	H	H	1,5	-	6,0	6,0	-



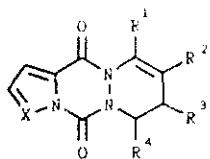
II

TABLA 15. Desplazamientos químicos ( $^1\text{H}$ -RMN) de los protones del ciclo de tetrahidropiridazina en los compuestos isomerizados 48 (II) ( $\text{X} = \text{CH}$ ) y 49 (II) ( $\text{X} = \text{N}$ )

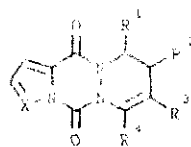
Comp.	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$	$\text{R}^4$	$\text{R}^1$	$\text{CH-R}^1$	$\text{R}^2$	$\text{CH-R}^2$	$\text{R}^3$	$\text{R}^4$
<u>48a</u> (II)	H	Me	Me	H	3,83(dd)	4,21(dd)	1,10(d)	2,38(m)	1,77(d)	6,97(m)
<u>48b</u> (II)	H	H	Me	H	4,23(t)		2,35(t)		1,88(d)	7,11(m)
<u>48d</u> (II)	Me	H	Me	H	1,26(d)	5,48(q)	1,98(d)	2,67(dd)	1,87(m)	7,13(m)
<u>49a</u> (II)	H	Me	Me	H	4,07(dd)	4,31(dd)	1,22(d)	2,53(m)	1,88(s)	7,21(m)
<u>49b</u> (II)	H	H	Me	H	4,29(t)		2,39(t)		1,90(d)	7,19(c)

Constantes de acoplamiento (Hz) entre los protones del ciclo de tetra-  
hidropiridazina en los compuestos isomerizados 48 (II) (X = CH) y 49 (II)  
(X = N)

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	J <sub>R<sup>1</sup>H<sub>1</sub></sub>	J <sub>H<sub>2</sub>R<sup>1</sup></sub>	J <sub>H<sub>2</sub>H<sub>1</sub></sub>	J <sub>H<sub>2</sub>R<sup>2</sup></sub>	J <sub>R<sup>4</sup>R<sup>3</sup></sub>
<u>48a</u> (II)	H	Me	Me	H	13,2	4,2	4,5	6,9	1,2
<u>48b</u> (II)	H	H	Me	H	-	6,6	6,6	-	1,8
<u>48d</u> (II)	Me	H	Me	H	6,6	-	6,0	17,1	1,2
<u>49a</u> (II)	H	Me	Me	H	13,2	4,2	4,8	6,9	1,2
<u>49b</u> (II)	H	H	Me	H	-	6,0	6,6	-	1,5



I



II

TABLA 16. Desplazamientos químicos ( $^{13}\text{C-RMN}$ ) en los derivados isomerizados de 48 ( $\text{X} = \text{CH}$ ) y 49 ( $\text{X} = \text{N}$ )<sup>a, b</sup>.

Comp.	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>10</sub>	C <sub>12</sub>	C <sub>11a</sub>
<u>48b</u> (I)	115.28	114.57	120.66	142.59	41.94	26.69	119.11	116.28	148.00	131.00
<u>48d</u> (I)	114.42	114.78	120.86	142.36	47.60	32.96	113.00	116.40	149.41	130.22
<u>49b</u> (I)	110.34	145.09	-	141.89	42.80	26.77	119.32	115.04	146.71	131.04
<u>48b</u> (II)	116.17	114.85	120.66	140.50	116.39	117.76	26.64	99.79	151.32	122.30
<u>48d</u> (II)	115.26	114.88	120.55	141.70	116.31	119.40	32.38	48.06	151.09	122.47
<u>49b</u> (II)	110.23	145.00	-	139.54	116.09	118.83	26.20	50.14	149.50	131.66



TABLA 16. Continuación

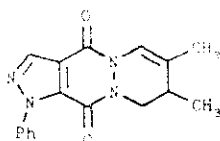
Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
<u>48b</u> (I)	-	19,95	-	-
<u>48d</u> (I)	-	20,36	-	17,60
<u>49b</u> (I)	-	20,19	-	-
<u>48b</u> (II)	-	-	20,19	-
<u>48d</u> (II)	17,81	-	20,45	-
<u>49b</u> (II)	-	-	20,13	-

(a) La numeración de los compuestos 49b (I) y 49b (II) es arbitraria.

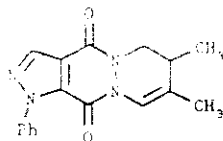
(b) Espectro registrado sobre la mezcla de regioisómeros.

### 3.3.4 Cicloaductos derivados de 1-fenilpirazolo[4,5-d]-piridazina-4,7-diona

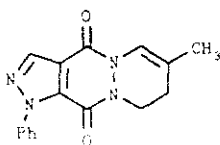
En el tratamiento en medio ácido del cicloaducto 51a y de la mezcla de cicloaductos regioisómeros 51b y 51b' se han obtenido los correspondientes derivados isomerizados, que se han separado por cromatografía de columna y cuyos datos espectroscópicos están recogidos en las Tablas 17-19.



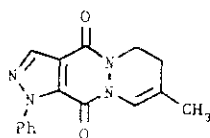
51a (I)



51a (II)



51b (I)

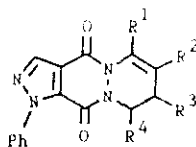


51b (II)

En los derivados de tipo I, el carbono carbonílico más afectado es el de la posición 4, que resuena hacia 149 ppm, mientras que en los de tipo II, el más afectado es el de la posición 11, que aparece a 146 ppm.

En cuanto a los datos de  $^1\text{H}$ -RMN, los protones etilénicos en 51a (I) y en 51b (I) aparecen a 7,31 y 7,38 ppm, más desapantallados que en los isómeros II. La presencia del

grupo fenilo en 1 afecta al desplazamiento químico de los protones del anillo de tetrahidropiridazina, apantallando del orden de 0,05 ppm los más próximos a él, como puede observarse al comparar los valores recogidos en las Tablas 17 y 18.



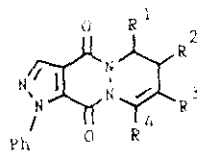
I

TABLA 17. Desplazamientos químicos ( $^1\text{H}$ -RMN) de los protones del ciclo de tetrahidropiridazina en los compuestos isomerizados 51 (I)

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	CH-R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	CH-R <sup>4</sup>
51a (I)	H	Me	Me	H	7,31(m)	1,86(t)	1,15(d)	2,48(m)	3,91(dd)	4,57(dd)
51b (I)	H	Me	H	H	7,38(c)	1,89(s)	2,35(t)		4,21(t)	

Constantes de acoplamiento (Hz) entre los protones del ciclo de tetrahidropiridazina en los compuestos isomerizados 51 (I)

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	J <sub>R<sup>1</sup>R<sup>2</sup></sub>	J <sub>H<sub>3</sub>R<sup>3</sup></sub>	J <sub>H<sub>3</sub>H<sub>4</sub></sub>	J <sub>H<sub>3</sub>R<sup>4</sup></sub>	J <sub>H<sub>4</sub>R<sup>4</sup></sub>
51a (I)	H	Me	Me	H	0,6	6,6	4,8	4,2	12,9
51b (I)	H	Me	H	H	1,2	-	6,0	6,0	-



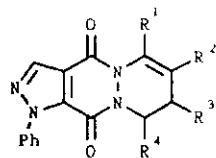
11

TABLA 18. Desplazamientos químicos ( $^1\text{H}$ -RMN) de los protones del ciclo de tetra-hidropiridazina en los compuestos isomerizados 51 (II)

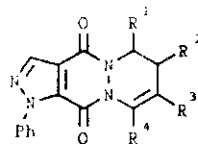
Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	CH-R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	CH-R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
<u>51a</u> (II)	H	Me	Me	H	3,99(dd)	4,38(dd)	1,18(d)	2,47(m)	1,84(t)	7,25(m)
<u>51b</u> (II)	H	H	Me	H		4,31(t)		2,36(t)	1,87(d)	7,30(c)

Constantes de acoplamiento (Hz) entre los protones del ciclo de tetra-hidropiridazina en los compuestos isomerizados 51 (II)

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	J <sub>R<sup>1</sup>H<sup>1</sup></sub>	J <sub>H<sub>2</sub>R<sup>1</sup></sub>	J <sub>H<sub>2</sub>H<sub>1</sub></sub>	J <sub>H<sub>2</sub>R<sup>2</sup></sub>	J <sub>R<sup>4</sup>R<sup>3</sup></sub>
<u>51a</u> (II)	H	Me	Me	H	12,9	7,2	4,8	4,2	0,9
<u>51b</u> (II)	H	H	Me	H	-	6,0	6,0	-	1,5



I



II

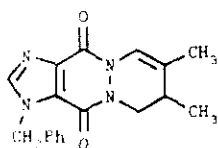
TABLA 19. Desplazamientos químicos ( $^{13}\text{C}$ -RMN) en los derivados isomerizados de51

Comp.	C <sub>3</sub>	C <sub>3a</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>11</sub>	C <sub>11a</sub>
<u>51a</u> (I)	138,34	118,68	149,32	115,17	122,04	31,20	46,72	150,96	133,00
<u>51b</u> (I)	138,33	118,67	148,88	116,09	117,60	26,66	40,34	151,13	132,45
<u>51a</u> (II)	138,14	118,90	154,04	46,59	31,15	124,29	114,98	146,32	132,29
<u>51b</u> (II)	138,14	118,76	153,47	40,15	26,53	119,71	115,73	146,31	132,14

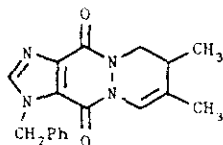
Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	C <sub>ipso</sub>	C <sub>orto</sub>	C <sub>meta</sub>	C <sub>para</sub>
<u>51a</u> (I)	-	18,17	15,79	-	138,25	125,51	128,50	129,13
<u>51b</u> (I)	-	20,11	-	-	138,22	125,45	128,51	129,15
<u>51a</u> (II)	-	15,62	18,37	-	138,29	125,51	128,47	129,10
<u>51b</u> (II)	-	-	20,21	-	137,99	125,37	128,35	128,95

### 3.3.6 Cicloaductos derivados de 1-bencilimidazo[4,5-d]-piridazina-4,7-diona

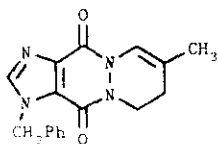
El tratamiento en medio ácido del cicloaducto 56a y de la mezcla de cicloaductos regioisómeros 56b y 56b' produce los correspondientes derivados isomerizados, que se han podido separar por cromatografía de columna y cuyos datos espectroscópicos están recogidos en las Tablas 20-22.



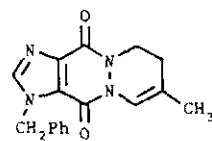
56a (I)



56a (II)



56b (I)



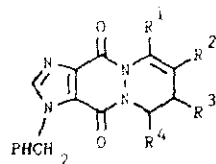
56b (II)

En los derivados de tipo I, el carbono carbonílico más afectado es el de la posición 4, que resuena hacia 151 ppm, mientras que en los de tipo II, el más afectado es el de la posición 11, que aparece a 150,9 ppm.

En cuanto a los datos de <sup>1</sup>H-RMN, los protones etilénicos en 56a (I) y en 56b (I) aparecen a 7,32 y 7,43 ppm, más desapantallados que en los isómeros II. La presencia del

grupo bencilo en 1 afecta también el desplazamiento químico del resto de los protones: así, los grupos metileno mas próximos al grupo bencilo aparecen más apantallados que los más alejados, si bien la diferencia es pequeña.





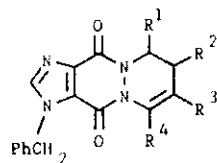
I

TABLA 20. Desplazamientos químicos ( $^1\text{H-RMN}$ ) de los protones del ciclo de tetra-hidropiridazina en los compuestos isomerizados 56 (I)

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	CH-R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	CH-R <sup>4</sup>
<u>56a</u> (I)	H	Me	Me	H	7,32(m)	1,84(d)	1,15(d)	2,46(m)	3,99(dd)	4,32(dd)
<u>56b</u> (I)	H	Me	H	H	7,43(m)	1,87(d)	2,35(t)		4,28(t)	

Constantes de acoplamiento (Hz) entre los protones del ciclo de tetra-hidropiridazina en los compuestos isomerizados 56 (I)

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	J <sub>R<sup>1</sup>R<sup>2</sup></sub>	J <sub>H<sub>3</sub>R<sup>3</sup></sub>	J <sub>H<sub>3</sub>H<sub>4</sub></sub>	J <sub>H<sub>3</sub>R<sup>4</sup></sub>	J <sub>H<sub>4</sub>R<sup>4</sup></sub>
<u>56a</u> (I)	H	Me	Me	H	0,9	6,9	4,8	4,2	13,2
<u>56b</u> (I)	H	Me	H	H	1,5	-	6,0	6,0	-



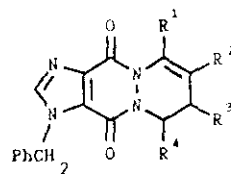
II

TABLA 21. Desplazamientos químicos ( $^1\text{H}$ -RMN) de los protones del ciclo de tetra-hidropiridazina en los compuestos isomerizados 56 (II)

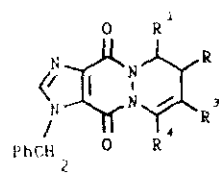
Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	CH-R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	CH-R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
<u>56a</u> (II)	H	Me	Me	H	4,04(dd)	4,37(dd)	1,16(d)	2,48(m)	1,86(d)	7,27(m)
<u>56b</u> (II)	H	H	Me	H	4,33(t)		2,35(t)		1,88(d)	7,33(m)

Constantes de acoplamiento (Hz) entre los protones del ciclo de tetra-hidropiridazina en los compuesto isomerizados 56 (II)

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	J <sub>R<sup>1</sup>H<sub>1</sub></sub>	J <sub>H<sub>2</sub>R<sup>1</sup></sub>	J <sub>H<sub>2</sub>H<sub>1</sub></sub>	J <sub>H<sub>2</sub>R<sup>2</sup></sub>	J <sub>R<sup>4</sup>R<sup>3</sup></sub>
<u>56a</u> (II)	H	Me	Me	H	12,9	4,2	4,8	6,6	0,9
<u>56b</u> (II)	H	H	Me	H	-	6,6	6,6	-	1,2



I



II

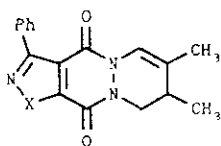
TABLA 22. Desplazamientos químicos ( $^{13}\text{C}$ -RMN) en los derivados isomerizados de 56

Comp.	C <sub>2</sub>	C <sub>3a</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>11</sub>	C <sub>11a</sub>
<u>56a</u> (I)	143,94	134,90	151,27	115,46	122,04	31,98	46,52	150,99	126,38
<u>56b</u> (I)	144,00	135,04	151,18	116,44	117,55	26,60	40,24	150,93	126,43
<u>56a</u> (II)	144,01	135,01	153,92	46,71	31,15	123,62	114,72	148,41	126,03
<u>56b</u> (II)	144,16	135,19	153,73	40,61	26,91	119,31	115,78	148,73	126,22

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	CH <sub>2</sub>	C <sub>ipso</sub>	C <sub>orto</sub>	C <sub>meta</sub>	C <sub>para</sub>
<u>56a</u> (I)	-	18,07	15,59	-	49,93	137,88	127,92	129,02	128,62
<u>56b</u> (I)	-	20,05	-	-	49,94	138,10	127,83	129,04	128,59
<u>56a</u> (II)	-	15,52	18,21	-	49,99	138,36	127,89	129,04	128,61
<u>56b</u> (II)	-	-	20,34	-	50,13	138,54	128,02	129,18	128,75

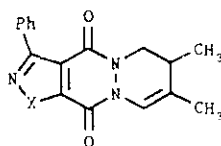
3.3.9 Cicloaductos derivados de 3-fenilisoxazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona y 3-fenilisotiazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona

Como en los casos anteriormente citados, en la reacción con ácido sulfúrico concentrado, los cicloaductos derivados de 2,3-dimetilbutadieno 59a y 64a han dado lugar a la correspondiente mezcla de derivados isomerizados cuyos datos espectroscópicos están recogidos en las Tablas 23-25.



X - O 59a (I)

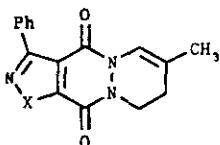
X - S 64a (I)



X - O 59a (II)

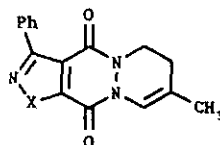
X - S 64a (II)

De manera análoga, a partir de la mezcla de aductos regioisómeros derivados de isopreno y 2-metil-1,3-pentadieno se han aislado los correspondientes compuestos de tipo I y II.



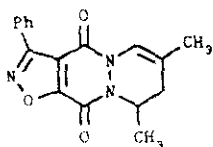
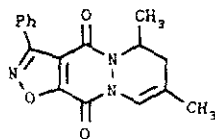
X - O 59b (I)

X - S 64b (I)



X - O 59b (II)

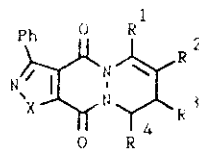
X - S 64b (II)

59d (I)59d (II)

En los compuestos del tipo I destaca la señal del protón etilénico, que aparece hacia 7,27 ppm en los derivados de 2,3-dimetilbutadieno y hacia 7,36 ppm en los derivados de isopreno y 2-metil-1,3-pentadieno. El protón indicado aparece algo más desapantallado (7,30 y 7,39 ppm) en los compuestos 52 (II) y algo más apantallado (7,26 y 7,33 ppm) en los compuestos 64 (II), como consecuencia del diferente entorno para dicho protón en ambos tipos de compuestos.

En cuanto a los datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN, en los isómeros de tipo I es el carbono carbonílico en 4 el más afectado, apareciendo hacia 150 ppm. El desplazamiento químico del carbono carbonílico en 11 es del orden de 147 ppm para los derivados del isoxazol, valores referibles a los encontrados en los cicloaductos de partida.

Por el contrario, en los isómeros de tipo II es el carbono carbonílico en 4 el que mantiene su posición, apareciendo a valores de  $\delta$  comprendidos entre 152 y 153 ppm, mientras que el carbono carbonílico en 11 resuena a 145 ppm en los derivados de 52 y a 148 ppm en los derivados de 64.



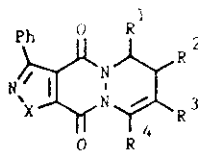
I

**TABLA 23.** Desplazamientos químicos ( $^1\text{H-RMN}$ ) de los protones del ciclo de tetra-hidropiridazina en los compuestos isomerizados 59 (I) ( $\text{X} = \text{O}$ ) y 64 (I) ( $\text{X} = \text{S}$ )

Comp.	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$	$\text{R}^4$	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$	$\text{CH-R}^3$	$\text{R}^4$	$\text{CH-R}^4$
<u>59a</u> (I)	H	Me	Me	H	7,27(m)	1,88(d)	1,19(d)	2,52(m)	4,05(dd)	4,42(dd)
<u>59b</u> (I)	H	Me	H	H	7,36(m)	1,90(d)	2,41(t)		4,37(t)	
<u>59d</u> (I)	H	Me	H	Me	7,37(m)	1,90(dd)	2,75(dd)	2,10(d)	1,34(d)	5,60(m)
<u>64a</u> (I)	H	Me	Me	Me	7,28(m)	1,86(d)	1,19(d)	2,51(m)	4,03(dd)	4,39(dd)
<u>64b</u> (I)	H	Me	H	H	7,36(m)	1,88(d)	2,39(t)		4,34(t)	

Constantes de acoplamiento (Hz) entre los protones del ciclo de tetra-  
hidropiridazina en los compuestos isomerizados 59 (I) (X = O) y 64 (I)  
(X = S)

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	J <sub>R<sup>1</sup>R<sup>2</sup></sub>	J <sub>H<sub>3</sub>R<sup>3</sup></sub>	J <sub>H<sub>3</sub>H<sub>4</sub></sub>	J <sub>H<sub>3</sub>R<sup>4</sup></sub>	J <sub>H<sub>4</sub>R<sup>4</sup></sub>
<u>59a</u> (I)	H	Me	Me	H	1,2	6,9	4,5	4,2	13,0
<u>59b</u> (I)	H	Me	H	H	1,5	-	6,0	6,0	-
<u>59d</u> (I)	H	Me	H	Me	1,2	17,4	6,0	-	6,6
<u>64a</u> (I)	H	Me	Me	H	0,9	6,6	4,5	4,2	13,0
<u>64b</u> (I)	H	Me	H	H	1,5	-	6,0	6,0	-



II

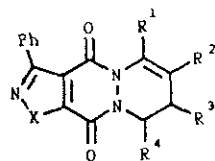
TABLA 24. Desplazamientos químicos ( $^1\text{H}$ -RMN) de los protones del ciclo de tetrahidropiridazina en los compuestos isomerizados 59 (II) ( $X = O$ ) y 64 (II) ( $X = S$ )

Comp.	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$R^1$	CH- $R^1$	$R^2$	CH- $R^2$	$R^3$	$R^4$
<u>59a</u> (II)	H	Me	Me	H	3,95(dd)	4,45(dd)	1,19(d)	2,52(m)	1,91(d)	7,30(m)
<u>59b</u> (II)	H	H	Me	H	4,32(t)		2,41(t)		1,94(d)	7,39(m)
<u>59d</u> (II)	Me	H	Me	H	1,28(d)	5,60(m)	2,75(dd)	2,10(d)	1,94(d)	7,40(m)
<u>64a</u> (II)	H	Me	Me	H	3,94(dd)	4,38(dd)	1,17(d)	2,51(m)	1,90(d)	7,26(m)
<u>64b</u> (II)	H	H	Me	H	4,27(t)		2,38(t)		1,91(d)	7,33(m)

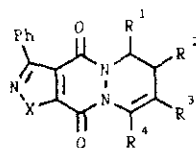


Constantes de acoplamiento (Hz) entre los protones del ciclo de tetra-  
hidropiridazina en los compuestos isomerizados 59 (II) (X = O) y 64 (II)  
(X = S)

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	J <sub>R<sup>1</sup>H<sub>1</sub></sub>	J <sub>H<sub>2</sub>R<sup>1</sup></sub>	J <sub>H<sub>2</sub>H<sub>1</sub></sub>	J <sub>H<sub>2</sub>R<sup>2</sup></sub>	J <sub>R<sup>4</sup>R<sup>3</sup></sub>
<u>59a</u> (II)	H	Me	Me	H	13,0	4,2	4,5	6,9	1,2
<u>59b</u> (II)	H	H	Me	H	-	6,0	6,0	-	1,5
<u>59d</u> (II)	Me	H	Me	H	6,6	-	6,0	17,4	1,2
<u>64a</u> (II)	H	Me	Me	H	13,0	4,2	4,5	6,9	0,9
<u>64b</u> (II)	H	H	Me	H	-	6,0	6,0	-	1,5



I



II

TABLA 25. Desplazamientos químicos ( $^{13}\text{C}$ -RMN) en los derivados isomerizados de 59 (X = O) y 64 (X = S).

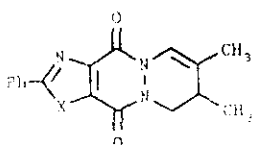
Comp.	C <sub>3</sub>	C <sub>3a</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>11</sub>	C <sub>11a</sub>
<u>59b</u> (I)	160,91	114,50	149,77	116,01	119,00	26,18	40,89	146,94	161,80
<u>59d</u> (I)	160,81	114,68	150,29	114,90	116,36	31,95	46,48	146,52	161,70
<u>64a</u> (I)	169,15	128,20	149,74	115,16	123,22	30,79	47,00	150,96	160,24
<u>64b</u> (I)	169,00	128,00	149,77	115,98	118,68	26,09	40,63	150,24	160,24
<u>59b</u> (II)	160,91	114,50	152,38	40,59	26,62	122,05	115,64	144,94	161,80
<u>59d</u> (II)	160,81	114,68	151,96	46,40	32,32	119,43	114,58	145,00	161,70
<u>64a</u> (II)	168,99	128,20	152,94	46,23	31,20	125,87	114,65	147,94	160,24
<u>64b</u> (II)	168,88	128,10	152,40	40,16	26,60	121,31	115,46	147,99	160,15

TABLA 25. Continuación

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	C <sub>ipso</sub>	C <sub>orto</sub>	C <sub>meta</sub>	C <sub>para</sub>
<u>59b</u> (I)	-	20,20	-	-	125,71	128,54	129,31	131,16
<u>56d</u> (I)	-	20,52	-	17,82	125,65	128,47	129,26	131,09
<u>64a</u> (I)	-	18,38	15,69	-	133,47	127,75	129,58	129,89
<u>64b</u> (I)	-	20,27	-	-	133,37	127,67	129,46	129,81
<u>59b</u> (II)	-	-	20,20	-	125,71	128,54	129,31	131,16
<u>59d</u> (II)	17,49	-	20,52	-	125,65	128,47	129,26	131,09
<u>64a</u> (II)	-	15,69	18,38	-	133,47	127,75	129,58	129,89
<u>64b</u> (II)	-	-	20,22	-	133,37	127,64	129,50	129,81

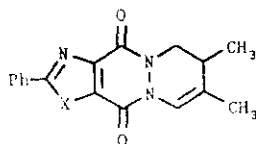
3.3.11 Cicloaductos derivados de 2-feniloxazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona y 2-feniltiazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona

El tratamiento en medio ácido de los cicloaductos obtenidos a partir de las hidrazidas 62 y 68 con 2,3-dimetilbutadieno e isopreno ha proporcionado las correspondientes mezclas de derivados isomerizados cuyos datos espectroscópicos están recogidos en las Tablas 26-28.



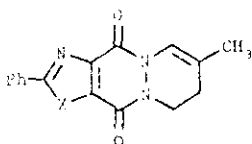
X - O 62a (I)

X - S 68a (I)



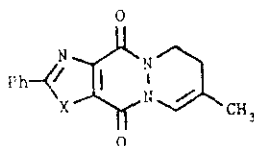
X - O 62a (II)

X - S 68a (II)



X - O 62b (I)

X - S 68b (I)



X - O 62b (II)

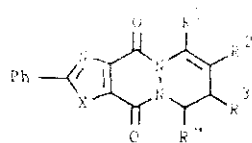
X - S 68b (II)

Los compuestos 68b (I) y 68b (II) se han separado por cromatografía de columna.

El desplazamiento químico del protón etilénico en los compuestos de tipo I es del orden de 7,40 ppm para los derivados de 2,3-dimetilbutadieno y de 7,46-7,48 ppm para los

derivados de isopreno. En los compuestos de tipo II, los correspondientes protones etilénicos aparecen más apantallados, (entre 7,29 y 7,40 ppm), siendo sus desplazamientos químicos totalmente referibles a los encontrados para los compuestos 59 (II) y 64 (II).

En cuanto a sus datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN, la isomerización del doble enlace a las posiciones 6 y 7 del anillo heterocíclico hace que el carbono carbonílico en 4 resuene hacia 150 ppm, conservando el carbono en 11 su desplazamiento químico característico (148,25 ppm en 62b (I) y 152,12 ppm en 68b (I)). Por el contrario, la existencia del doble enlace entre las posiciones 9 y 10 hace que  $\text{C}_4$  mantenga su desplazamiento químico (-152 ppm) y  $\text{C}_{11}$  aparezca más apantallado: 144,84 ppm en 62b (II) y 149,52 ppm en 68b (II). Los carbonos del ciclo de tetrahidropiridazina presentan un desplazamiento químico análogo en ambos tipos de compuestos.



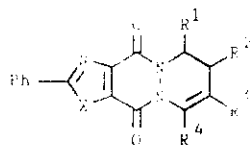
1

**TABLA 26.** Desplazamientos químicos ( $^1\text{H-RMN}$ ) de los protones del ciclo de tetra-hidropiridazina en los compuestos isomerizados 62 (1) ( $\text{X} = \text{O}$ ) y 68 (1) ( $\text{X} = \text{S}$ )

Comp.	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$	$\text{R}^4$	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$	$\text{CH-R}^3$	$\text{R}^4$	$\text{CH-R}^4$
<u>62a</u> (I) H	Me	Me	H	H	7,39(m)	1,89(d)	1,19(d)	2,52(m)	4,06(dd)	4,42(dd)
<u>62b</u> (I) H	Me	H	H	H	7,46(m)	1,92(d)	2,41(t)		4,37(t)	
<u>68a</u> (I) H	Me	Me	H	H	7,40(m)	1,92(d)	1,20(d)	2,52(m)	4,06(dd)	4,41(dd)
<u>68b</u> (I) H	Me	H	H	H	7,48(m)	1,92(d)	2,41(t)		4,36(t)	

Constantes de acoplamiento (Hz) entre los protones del ciclo de tetra-  
hidropiridazina en los compuestos isomerizados 62 (I) (X = O) y 68 (I)  
(X = S)

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	J <sub>R<sup>1</sup>R<sup>2</sup></sub>	J <sub>H<sub>3</sub>R<sup>3</sup></sub>	J <sub>H<sub>3</sub>H<sub>4</sub></sub>	J <sub>H<sub>3</sub>R<sup>4</sup></sub>	J <sub>H<sub>4</sub>R<sup>4</sup></sub>
<u>62a</u> (I)	H	Me	Me	H	1,2	7,2	4,8	4,5	13,0
<u>62b</u> (I)	H	Me	H	H	0,9	-	6,0	6,0	-
<u>68a</u> (I)	H	Me	Me	H	1,2	6,9	4,5	4,2	13,0
<u>68b</u> (I)	H	Me	H	H	0,9	-	6,0	6,0	-



II

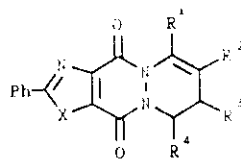
TABLA 27. Desplazamientos químicos ( $^1\text{H-NMR}$ ) de los protones del ciclo de tetra-  
hidropiridazina en los compuestos isomerizados 62 (II) ( $X = \text{O}$ ) y 68  
II ( $X = \text{S}$ )

Comp.	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$	$\text{R}^4$	$\text{R}^1$	$\text{CH-R}^1$	$\text{R}^2$	$\text{CH-R}^2$	$\text{R}^3$	$\text{R}^4$
<u>62a</u> (II)	H	Me	Me	H	4,10(dd)	4,41(dd)	1,13(d)	2,52(m)	1,90(d)	1,54(m)
<u>62b</u> (II)	H	Me	H	H	4,40(t)		2,41(t)		1,90(d)	1,49(m)
<u>68a</u> (II)	H	Me	Me	H	4,11(dd)	4,45(dd)	1,20(d)	2,52(m)	1,82(c)	1,19(m)
<u>68b</u> (II)	H	H	Me	H	4,41(t)		2,41(t)		1,92(c)	1,55(m)

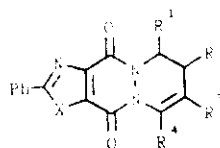


Constantes de acoplamiento (Hz) entre los protones del ciclo de tetra-  
hidropiridazina en los compuestos isomerizados 62 (II) (X = O) y 68 (II)  
(X = S)

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	J <sub>R<sup>1</sup>H<sub>1</sub></sub>	J <sub>H<sub>2</sub>R<sup>1</sup></sub>	J <sub>H<sub>2</sub>H<sub>1</sub></sub>	J <sub>H<sub>2</sub>R<sup>2</sup></sub>	J <sub>R<sup>4</sup>R<sup>3</sup></sub>
<u>62a</u> (II)	H	Me	Me	H	13,0	4,5	4,8	7,2	1,2
<u>62b</u> (II)	H	H	Me	H	-	6,0	6,0	-	0,9
<u>68a</u> (II)	H	Me	Me	H	13,0	4,5	4,8	6,9	1,2
<u>68b</u> (II)	H	H	Me	H	-	6,0	6,0	-	0,9



I



II

TABLA 28 Desplazamientos químicos ( $^{13}\text{C}$ -RMN) en los derivados isomerizados de 62 (X = O) y 68 (X = S).

Comp.	C <sub>3</sub>	C <sub>3a</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>11</sub>	C <sub>11a</sub>
<u>62b</u> (I)	166,21	138,71	149,85	116,05	119,34	26,28	40,72	148,25	145,17
<u>68b</u> (I)	175,18	150,10	149,62	116,39	119,27	26,48	41,61	152,12	135,50
<u>62b</u> (II)	166,21	138,91	152,24	40,72	26,36	120,34	115,66	144,84	145,17
<u>68b</u> (II)	175,03	150,37	152,06	40,71	26,53	119,95	115,92	149,57	134,97

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	C <sub>ipso</sub>	C <sub>orto</sub>	C <sub>meta</sub>	C <sub>para</sub>
<u>62b</u> (I)	-	20,05	-	-	124,77	127,92	128,91	132,69
<u>68b</u> (I)	-	20,22	-	-	131,80	127,70	129,13	132,22
<u>62b</u> (II)	-	-	20,13	-	124,77	127,92	128,91	132,69
<u>68b</u> (II)	-	-	20,22	-	131,77	127,66	129,09	132,18

#### **4. PARTE EXPERIMENTAL**

#### 4. PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión están sin corregir y se han determinado en tubos capilares abiertos, en un aparato Büchi 510 y en un bloque Gallenkamp 839139.

Los espectros infrarrojos se han registrado en un espectrofotometro Perkin-Elmer 257 o Perkin-Elmer 781. Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN se han obtenido en aparatos Varian T-60, Varian FT-80 A y Varian XL-300, en disolución de  $\text{CDCl}_3$  o  $\text{DMSO}-d_6$ . Los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN se han registrado en un aparato Varian XL-300 en disolución de  $\text{CDCl}_3$ . Los desplazamientos químicos se indican en valores  $\delta$  respecto al tetrametilsilano como referencia interna.

La evolución de las reacciones se ha seguido por cromatografía en capa fina, empleándose cromatofolios de Silicagel Merck 60-F<sub>254</sub> con indicador fluorescente incorporado, y se han visualizado con luz ultravioleta. Las cromatografías de columna se han realizado sobre Silicagel 60 Merck, indicándose en cada caso el eluyente empleado.

Los análisis elementales han sido realizados en el Centro Nacional de Química Orgánica (C.S.I.C.) de Madrid con un analizador Perkin-Elmer 240 y en el Servicio de Microanálisis Elemental del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Universidad Complutense de Madrid con un analizador Perkin-Elmer 2400 CHN.

## ENSAYOS DE CICLOADICION

### Método General

En un matraz sumergido en un baño de agua y hielo, y provisto de un agitador magnético, se ponen 100 ml de diclorometano anhidro, 0,02 moles de la hidrazida empleada en cada caso, 0,02 moles de dieno y 1 ml de ácido acético anhidro (con el fin de evitar la hidrólisis de las primeras porciones añadidas de tetraacetato de plomo). A continuación, manteniendo una agitación constante, se añaden gradualmente y a medida que se consumen, pequeñas porciones de tetraacetato de plomo. La adición se da por terminada cuando la última porción añadida no se consume. Por lo general, se emplean 0,02 moles del oxidante. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante dos o tres horas más y después se filtra el sólido formado (acetato de plomo mezclado con productos de descomposición de la diazaquinona). El filtrado se lava sucesivamente con disolución al 5 % de bicarbonato sódico y con agua hasta pH neutro, y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El sólido obtenido se purifica por recristalización de etanol.

## TRATAMIENTO DE ADUCTOS EN MEDIO ACIDO

Método General

En un matraz de fondo redondo de 10 ml se disuelve 1 g del compuesto a isomerizar en 5 ml de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente hasta que la cromatografía en capa fina indica la desaparición del compuesto de partida. Pasado este tiempo, se vierte gota a gota el contenido del matraz sobre una mezcla de agua y hielo. La disolución ácida obtenida, de color marrón oscuro, se puede neutralizar con bicarbonato sódico y después extraer con cloroformo o bien se extrae directamente con cloroformo y la fase orgánica se lava con bicarbonato sódico al 5% y agua hasta pH neutro. Se deja secar la fase clorofórmica sobre sulfato magnésico anhidro durante 24 horas y se elimina el disolvente a vacío. El residuo resultante se cromatografía en columna sobre gel de sílice en las condiciones indicadas en cada caso o se recristaliza del disolvente adecuado.

#### 4.1 2,3-DIHIIDROPIRROLO[1,2-d][1,2,4]TRIAZINA-1,4-DIONA (48)

##### 4.1.1 Síntesis

La síntesis de 48 se ha llevado a cabo en cuatro pasos:

##### 2-Pirrolcarboxilato de metilo

A través de una disolución del ácido 2-pirrolcarboxílico (11,1 g, 0,1 mol) en 140 ml de metanol anhidro se hace pasar una corriente de diazometano<sup>51,52</sup> (generado a partir de p-toluensulfonilmetilnitroamida (Diazald) en presencia de hidróxido potásico a 65 °C), obteniéndose 10,0 g (80 %) de 2-pirrolcarboxilato de metilo.

P.f.: 70-72 °C (Lit.<sup>51</sup> 70-72 °C).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3290 (N-H), 1680 (CO), 1445, 1410, 1325, 1205, 1170, 1130, 775, 750  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3,83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6,25 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 6,90 (m, 2H, H<sub>3</sub> y H<sub>5</sub>); 9.80 (sa, 1H, H-N) ppm.

##### Hidrazida del ácido 2-pirrolcarboxílico

Se calienta a reflujo durante seis horas una mezcla de 0,08 moles (10,0 g) de 2-pirrolcarboxilato de metilo y 0,12 moles de hidrato de hidrazina al 85 % en 200 ml de etanol. Se obtienen 9,25 g (82 %) de un sólido blanco, que se

identifica como la hidrazida del ácido 2-pirrolcarboxílico.

P.f.:  $> 200^{\circ}\text{C}$  (Lit.<sup>53</sup> 227-228  $^{\circ}\text{C}$ , etanol).

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}} = 3295$  (N-H), 1620 (CO), 1510, 1410, 1345, 1150, 995, 850, 735  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 4,28$  (sa, 2H, H-N); 6,05 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ); 6,78 (m, 2H,  $\text{H}_3$  y  $\text{H}_5$ ); 9,16 (sa, 1H, H-N); 11,30 (sa, 1H, H-N) ppm.

#### N-Etoxicarbonilhidrazida del ácido 2-pirrolcarboxílico

Se calientan a reflujo durante dos horas 0,07 moles de la hidrazida anterior con 100 ml de cloroformiato de etilo. El sólido obtenido se lava sucesivamente con una disolución de carbonato sódico al 5 %, agua y éter. Se recristaliza de etanol (87 %).

P.f.: 154-156  $^{\circ}\text{C}$  (Lit.<sup>54</sup> 170  $^{\circ}\text{C}$ ).

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}} = 3265$  (NH), 1725 ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 1685 (CO), 1630, 1520, 1400, 1280, 1240, 1150, 1040, 850, 755  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,23$  (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,37 (s, 2H, H-N); 4,10 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,17 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ); 6,93 (m, 2H,  $\text{H}_3$  y  $\text{H}_5$ ); 8,68 (sa, 1H, H-N) ppm.



2,3-Dihidropirrolol[1,2-d][1,2,4]triazina-1,4-  
-diona (48)

A una disolución de 1,5 g de hidróxido potásico en 200 ml de etanol absoluto se añaden 1,5 g (0,007 moles) de la N-etoxicarbonilhidrazida anterior y se calienta a reflujo durante 2 horas y media. El precipitado obtenido se filtra, se disuelve en la mínima cantidad de agua y la disolución resultante se acidula con ácido clorhídrico al 5 % hasta pH = 1. El sólido formado se filtra y se recristaliza de dioxano (98 %).

P.f.:            > 200 °C (Lit.<sup>55</sup> 268 °C).

IR (KBr):     $\nu_{\max}$  = 3000 (NH), 1700 (CO-N), 1650 (N-CO-N),  
1430, 1270, 1200, 745  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):     $\delta$  = 6,76 (m, 2H, H<sub>7,8</sub>); 7,66 (m, 1H, H<sub>6</sub>);  
11,4 (m, 2H, H-N) ppm.

4.1.2            Reacciones de cicloadición

8,9-Dimetil-7,10-dihidropiridazino[1,2-a]pirrolo-  
[1,2-d][1,2,4]triazina-5,12-diona (48a)

A partir de cantidades equivalentes de 48, 2,3-dimetilbutadieno y tetraacetato de plomo se obtiene un 54 % de 48a.

P.f.:            180-182 °C (etanol).

**Análisis** ( $C_{12}H_{13}N_3O_2$ )

Calculado:	C-62,32	H-5,66	N-18,17
Encontrado:	C-62,40	H-5,63	N-18,36

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3120, 2900, 1690 (CO-N), 1655 (N-CO-N), 1445, 1370, 1270, 1215, 1165, 1030, 740, 725  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,79 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 4,34 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 6,61 (dd, 1H,  $\text{H}_2$ ); 7,17 (dd, 1H,  $\text{H}_1$ ); 7,62 (dd, 1H,  $\text{H}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15,50 y 15,54 ( $\text{CH}_3\text{-C}_8$ ,  $\text{CH}_3\text{-C}_9$ ); 47,82 ( $\text{C}_{10}$ ); 49,45 ( $\text{C}_7$ ); 114,84 ( $\text{C}_2$ ); 115,91 ( $\text{C}_1$ ); 120,27 ( $\text{C}_3$ ); 120,85 ( $\text{C}_8$ ,  $\text{C}_9$ ); 122,53 ( $\text{C}_{12a}$ ); 144,76 ( $\text{C}_5$ ); 153,26 ( $\text{C}_{12}$ ) ppm.

9-Metil-7,10-dihidropiridazino[1,2-a]pirrolo-[1,2-d][1,2,4]triazina-5,12-diona (**48b**) y 8-metil-7,10-dihidropiridazino[1,2-a]pirrolo[1,2-d]-[1,2,4]triazina-5,12-diona (**48b'**)

Por reacción de cantidades equivalentes de **48**, isopreno y tetraacetato de plomo se obtiene un 70 % de la mezcla de aductos regioisómeros **48b** y **48b'**, no separables por los métodos habituales, que se recristaliza de etanol.

P.f.: 180-186 °C (mezcla de isómeros).

**Análisis** ( $C_{11}H_{11}N_3O_2$ )

Calculado:	C-60,82	H-5,10	N-19,34
Encontrado:	C-61,17	H-5,24	N-19,53

**IR** (KBr):  $\nu_{\max} = 3130, 2980, 2920, 2890, 1685$  (CO-N),  $1640$  (N-CO-N),  $1450, 1430, 1373, 1200, 765, 725 \text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,87$  (s,  $\text{CH}_3$ );  $4,36$  y  $4,46$  (2m,  $2\text{CH}_2\text{-N}$ );  $5,67$  (m,  $\text{H-C}\equiv$ );  $6,62$  (t,  $\text{H}_2$ );  $7,18$  (m,  $\text{H}_1$ );  $7,63$  (m,  $\text{H}_3$ ) ppm.

7-Metil-7,10-dihidropiridazino[1,2-a]pirrolo-  
[1,2-d][1,2,4]triazina-5,12-diona (**48c'**) y 10-metil-  
-7,10-dihidropiridazino[1,2-a]pirrolo[1,2-d]-  
[1,2,4]triazina-5,12-diona (**48c**)

En la reacción de cantidades equivalentes de **48**, 1,3-pentadieno y tetraacetato de plomo se obtiene la mezcla de los dos aductos regioisómeros **48c** y **48c'**, no separables por los métodos habituales, con un 63 % de rendimiento.

P.f.:  $124-128^\circ\text{C}$  (mezcla de isómeros, etanol).

**Análisis** ( $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ )

Calculado:	C-60,82	H-5,10	N-19,34
Encontrado:	C-60,61	H-5,26	N-19,59

**IR** (KBr):  $\nu_{\max} = 3140, 2680, 1680$  (CO-N),  $1560$  (N-CO-N),  $1420, 1365, 1205, 120, 740, 725 \text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,32/1,29$  (d,  $\text{CH}_3$ );  $4,02/4,11$  (dd,  $\text{H}_a$ );  $4,92/4,85$  (d,  $\text{H}_e$ );  $5,18/5,30$  (m,  $\text{CH-CH}_3$ );  $5,90$  (m,  $\text{H-C=C-H}$ );  $6,60$  (t,  $\text{H}_2$ );  $7,19$  (m,  $\text{H}_1$ );  $7,65$  (m,  $\text{H}_3$ ) ppm.

7,9-Dimetil-7,10-dihidropiridazino[1,2-a]pirrolo-  
[1,2-d][1,2,4]triazina-5,12-diona (48d) y 8,10-  
-dimetil-7,10-dihidropiridazino[1,2-a]pirrolo-  
[1,2-d][1,2,4]triazina-5,12-diona (48d')

Por reaccion de cantidades equivalentes de 48,  
3-metil-1,3-pentadieno y tetraacetato de plomo se obtiene un  
84 % de la mezcla de aductos regioisómeros 48d y 48d', los  
cuales no se han podido separar.

P.f.: 106-108 °C (mezcla de isómeros, etanol).

**Análisis** ( $C_{12}H_{13}N_3O_2$ )

Calculado: C-62,33 H-5,67 N-18,17

Encontrado: C-62,37 H-5,40 N-18,39

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3100, 2950, 1690 (CO-N), 1658 (N-CO-N),  
1565, 1425, 1310, 1180, 745, 720  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,31/1,33 (d,  $\text{CH}_3\text{-CH}$ ); 1,86 (sa,  $\text{CH}_3\text{-C=}$ );  
4,16/4,09 (dm,  $\text{H}_a$ ); 4,72/4,78 (dm,  $\text{H}_e$ ); 5,13/4,99 (c,  $\text{CH-CH}_3$ );  
5,58 (m,  $\text{H-C=}$ ); 6,61 (t,  $\text{H}_2$ ); 7,18 (m,  $\text{H}_1$ ); 7,64 (m,  $\text{H}_3$ ) ppm.

7,10-Dimetil-7,10-dihidropiridazino[1,2-a]pirrolo-  
[1,2-d][1,2,4]triazina-5,12-diona (48e)

A partir de cantidades equivalentes de 48, 2,4-he-  
xadieno y tetraacetato de plomo se obtiene un 31 % de 48e.

P.f: 128-130 °C (etanol).

Análisis ( $C_{12}H_{13}N_3O_2$ )

Calculado: C-62,33 H-5,67 N-18,17

Encontrado: C-62,33 H-5,99 N-17,88

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3120, 2910, 1675(CO-N), 1640(N-CO-N),  
1430, 1375, 1265, 1215, 1148, 740  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,55 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}_{10}$ ); 1,60 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}_7$ ); 5,15 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ); 5,25(m, 1H,  $\text{H}_{10}$ ); 6,04 (m, 2H,  $\text{H}_8$  y  $\text{H}_9$ ); 6,53 (t, 1H,  $\text{H}_2$ ); 7,07 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ); 7,60 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21,16 y 21,19 ( $\text{CH}_3\text{-C}_7$ ,  $\text{CH}_3\text{-C}_{10}$ ); 49,64 ( $\text{C}_{10}$ ); 51,72 ( $\text{C}_7$ ); 114,49 ( $\text{C}_2$ ); 114,59 ( $\text{C}_1$ ); 119,45 ( $\text{C}_3$ ); 122,30 ( $\text{C}_{12a}$ ); 125,66 ( $\text{C}_8$ ); 126,17 ( $\text{C}_9$ ); 142,95 ( $\text{C}_5$ ); 151,47 ( $\text{C}_{11}$ ) ppm.

#### 4.1.3 Tratamiento de aductos en medio ácido

8,9-Dimetil-7,8-dihidropiridazino[1,2-a]pirrolo-  
[1,2-d][1,2,4]triazina-5,12-diona (**48a** (I)) y 8,9-  
-dimetil-9,10-dihidropiridazino[1,2-a]pirrolo-  
[1,2-d][1,2,4]triazina-5,12-diona (**48a** (II))

En el tratamiento de 1 g de **48a** con 5 ml de ácido sulfúrico concentrado se obtiene la mezcla de aductos isomerizados correspondientes que no han podido ser separados por los métodos habituales.

P.f.: 84-86 °C (mezcla de isómeros, etanol).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3080, 2960, 1690(CO-N), 1650(N-CO-N), 1560, 1415, 1355, 1290, 1240, 1065, 740  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,12/1,10 (d,  $\text{CH}_3\text{-CH}$ ); 1,77 (d,  $\text{CH}_3\text{-C=}$ ); 2,38 (m,  $\text{CH-CH}_3$ ); 3,89/3,83 (dd,  $\text{H}_\text{A}$ ); 4,16/4,21 (dd,  $\text{H}_\text{B}$ ); 6,53 (t,  $\text{H}_2$ ); 7,12 (m,  $\text{H}_1$ ); 7,13/6,97 (m,  $\text{H-C=C}$ ); 7,57 (m,  $\text{H}_3$ ) ppm.

#### Tratamiento en medio ácido de 48b y 48b'

En la reacción de 1 g de la mezcla de aductos regioisómeros 48b y 48b' con 5 ml de ácido sulfúrico concentrado se obtienen los correspondientes aductos isomerizados. Ambos han sido separados por cromatografía de columna usando como eluyente tolueno/acetato de etilo 6:1. El compuesto de mayor  $R_f$  se ha identificado como:

9-Metil-7,8-dihidropiridazino[1,2-a]pirrolo-  
[1,2-d][1,2,4]triazina-5,12-diona (48b (I))

P.f.: 172-174 °C (etanol).

Rendimiento: 76 %.

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3080, 2810, 1680 (CO-N), 1655 (N-CO-N), 1425, 1385, 1355, 1325, 1285, 1190, 765, 750  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,87 (d, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,38 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-C=); 4,24 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-N); 6,59 (t, 1H, H<sub>2</sub>); 7,20 (m, 1H, H<sub>1</sub>); 7,26 (m, 1H, H-C=C); 7,64 (m, 1H, H<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 19,95 (CH<sub>3</sub>); 26,69 (C<sub>8</sub>); 41,94 (C<sub>7</sub>); 114,57 (C<sub>2</sub>); 115,28 (C<sub>1</sub>); 116,17 (C<sub>9</sub>); 116,28 (C<sub>10</sub>); 120,66 (C<sub>3</sub>); 121,99 (C<sub>12a</sub>); 142,59 (C<sub>5</sub>); 148,09 (C<sub>12</sub>) ppm.

El compuesto eluido en segundo lugar se ha identificado como:

8-Metil-9,10-dihidropiridazino[1,2-a]pirrolo-  
[1,2-d][1,2,4]triazina-5,12-diona (48b (II))

P.f.: 138-140 °C (etanol).

Rendimiento: 24 %.

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3130, 2950, 1700 (CO-N), 1640 (N-CO-N), 1425, 1360, 1305, 1260, 1190, 1124, 800, 720 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,88 (d, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,35 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-C=); 4,23 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-N); 6,60 (dd, 1H, H<sub>2</sub>); 7,11 (m, 1H, H-C=C); 7,17 (dd, 1H, H<sub>1</sub>); 7,64 (dd, 1H, H<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 20,19 (CH<sub>3</sub>); 26,62 (C<sub>9</sub>); 39,79 (C<sub>10</sub>); 114,85 (C<sub>2</sub>); 116,17 (C<sub>1</sub>); 116,39 (C<sub>7</sub>); 117,76 (C<sub>8</sub>); 120,66 (C<sub>3</sub>); 122,36 (C<sub>12a</sub>); 140,50 (C<sub>5</sub>); 151,32 (C<sub>12</sub>) ppm.

**Tratamiento en medio ácido de 48d y 48d'**

En la reacción de 1 g de la mezcla de aductos regioisómeros 48d y 48d' con 5 ml de ácido sulfúrico concentrado se obtienen los correspondientes aductos isomerizados. Ambos han sido separados por cromatografía de columna usando como eluyente tolueno/acetato de etilo 6:1. El compuesto eluido en primer lugar se ha identificado como:

7,9-Dimetil-7,8-dihidropiridazino[1,2-a]pirrolo-  
[1,2-d][1,2,4]triazina-5,12-diona (48d (I))

P.f.: 177-179 °C (etanol).

Rendimiento: 73 %.

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3090, 2970, 2920, 1695 (CO-N), 1670 (N-CO-N), 1555, 1440, 1355, 1260, 1225, 745, 715  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,29 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}$ ); 1,87 (m, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C=C}$ ); 1,99 (d, 1H,  $\text{H}_a$ ); 2,73 (dd, 1H,  $\text{H}_e$ ); 5,32 (q, 1H,  $\text{CH-CH}_3$ ); 6,61 (dd, 1H,  $\text{H}_2$ ); 7,20 (dd, 1H,  $\text{H}_1$ ); 7,28 (m, 1H,  $\text{H-C=C}$ ); 7,64 (dd, 1H,  $\text{H}_3$ ) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 17,60 ( $\text{CH}_3\text{-C}_7$ ); 20,36 ( $\text{CH}_3\text{-C}_9$ ); 32,56 ( $\text{C}_8$ ); 47,60 ( $\text{C}_7$ ); 113,98 ( $\text{C}_9$ ); 114,78 ( $\text{C}_2$ ); 114,42 ( $\text{C}_1$ ); 116,40 ( $\text{C}_{10}$ ); 120,86 ( $\text{C}_3$ ); 122,02 ( $\text{C}_{12a}$ ); 142,36 ( $\text{C}_5$ ); 148,87 ( $\text{C}_{12}$ ) ppm.



El compuesto eluido en segundo lugar se ha identificado como:

8,10-Dimetil-9,10-dihidropiridazino[1,2-a]pirrolo-  
[1,2-d][1,2,4]triazina-5,12-diona (**48d** (**II**))

P.f.: 142-143 °C (etanol).

Rendimiento: 27 %.

IR (KBr):  $\nu_{\max}^{\text{I}}$  = 3120, 2960, 2915, 1695 (CO-N), 1645  
(N-CO-N), 1420, 1360, 1240, 1220, 765, 720  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,26 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}$ ); 1,87 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{-C-C}$ ); 1,98 (d, 1H,  $\text{H}_a$ ); 2,67 (dd, 1H,  $\text{H}_e$ ); 5,48 (q, 1H,  $\text{CH-CH}_3$ ); 6,61 (dd, 1H,  $\text{H}_2$ ); 7,13 (m, 1H,  $\text{H-C=C}$ ); 7,18 (dd, 1H,  $\text{H}_1$ ); 7,65 (dd, 1H,  $\text{H}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 17,81 ( $\text{CH}_3\text{-C}_{10}$ ); 20,45 ( $\text{CH}_3\text{-C}_8$ ); 32,38 ( $\text{C}_9$ ); 45,06 ( $\text{C}_{10}$ ); 114,88 ( $\text{C}_2$ ); 115,26 ( $\text{C}_1$ ); 115,40 ( $\text{C}_8$ ); 116,31 ( $\text{C}_7$ ); 120,55 ( $\text{C}_3$ ); 122,47 ( $\text{C}_{12a}$ ); 141,70 ( $\text{C}_5$ ); 151,09 ( $\text{C}_{12}$ ) ppm.

## 4.2 5,6-DIHIIDROPIRAZOLO[1,5-d][1,2,4]TRIAZINA-4,7-DIONA (49)

### 4.2.1 Síntesis

La síntesis de 49 se ha llevado a cabo en cinco pasos:

#### 4,5-dihidropirazol-3-carboxilato de metilo<sup>56</sup>

A través de una disolución de 16,0 g de acrilato de metilo (0,20 moles) en éter anhidro se hace pasar una corriente de diazometano<sup>51,52</sup> (generado a partir de p-toluen-sulfonilmetilnitroamida (Diazald) en presencia de hidróxido potásico a 65 °C), obteniéndose 21,43 g de 4,5-dihidropirazol-3-carboxilato de metilo que se recristaliza de éter/ hexano (90 %, p.f. = 61-63 °C).

**IR** (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  = 3320 (NH), 2970, 1710 (CO), 1560, 1455, 1360, 1280, 1230, 1120, 985, 885, 770, 680  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-RMN** (DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  = 2,74 (t, 2H,  $\text{H}_4$ ); 3,50 (t, 2H,  $\text{H}_5$ ); 3,70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 8,16 (sa, 1H, H-N) ppm.

#### 3(5)-Pirazolcarboxilato de metilo<sup>57</sup>

A 12,8 g (0,10 mol) de 4,5-dihidropirazol-3-carboxilato de metilo se le añade lentamente, en frío y con agitación una disolución de 16,0 g (0,10 mol) de bromo en 63 ml de cloroformo durante aproximadamente una hora. El residuo obtenido luego de eliminar el disolvente a vacío, se deja estar

durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añade diclorometano y se lava con bicarbonato sódico al 5 %. Al eliminar el disolvente a vacío se obtienen 11,21 g (89 %) de 3(5)-pirazolcarboxilato de metilo (p.f. = 155-157 °C).

IR (KBr):  $\max = 3120$  (NH), 2900, 1750 (CO), 1480, 1440, 1390, 1325, 1240, 1215, 1115, 1075, 1020, 800, 785, 640  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3,80$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6,78 (d, 1H,  $\text{H}_4$ ); 7,83 (sa, 1H,  $\text{H}_5$ ); 13,47 (sa, 1H, H-N) ppm.

#### Hidrazida del ácido 3(5)-pirazolcarboxílico<sup>56</sup>

Se calientan a reflujo durante una hora 6,3 g (0,05 moles) del éster, 3,75 g (0,075 moles) de hidrato de hidrazina y 100 ml de etanol. Se obtienen 3,84 g (61 %) de la hidrazida del ácido 3(5)-pirazolcarboxílico (p.f. = 175-177 °C, etanol).

IR (KBr):  $\max = 3190$  (NH), 1655, 1640 (CO), 1550, 1370, 1335, 1245, 1200, 1100, 1000, 935, 870, 805, 765  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 4,40$  (sa, 2H, H-N); 6,65 (s, 1H,  $\text{H}_4$ ); 7,80 (s, 1H,  $\text{H}_5$ ); 9,30 (sa, 1H, H-N) ppm.

#### N-Etoxicarbonilhidrazida del ácido 3(5)-pirazolcarboxílico<sup>56</sup>

Se calientan a reflujo durante tres horas 1 g (0,008 moles) de la hidrazida del ácido 3(5)-pirazolcarboxílico

con 12 ml (0,15 moles) de cloroformato de etilo. Se enfría la disolución y el precipitado formado se filtra y se lava sucesivamente con éter y agua. Se obtienen 1,06 g de una mezcla de los productos de mono y disustitución.

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3335, 2990, 1763 (CO), 1715 (CO), 1695 (CO), 1580, 1480, 1430, 1390, 1355, 1320, 1250, 1200, 1130, 1060, 1025, 875, 780, 760  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,00 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,17 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,93 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,23 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,62 (d, 1H,  $\text{H}_4$ ); 7,82 (d, 1H,  $\text{H}_5$ ); 8,45 (m, 1H, H-N) ppm.

**5,6-Dihidropirazolo[1,5-d][1,2,4]triazina-4,7-diona<sup>58</sup> (49)**

Se añaden 0,3 g de hidróxido potásico en 50 ml de etanol absoluto a 0,5 g de la mezcla de la N-etoxicarbonilhidrazida y la N,N-bis-etoxicarbonilhidrazida y se calienta a reflujo durante dos horas y media. Se disuelve el sólido formado en 50 ml agua, se filtra y se acidula con una disolución de ácido clorhídrico al 5 % hasta pH = 4. El precipitado formado se filtra y se recristaliza de etanol (p.f. = 261 °C, rendimiento 79 %).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3160 (NH), 1740 (CO-N), 1690 (N-CO-N), 1570, 1510, 1390, 1310, 1260, 1195, 1135, 1090, 1050, 950, 815, 730, 680  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 6,90$  (d, 1H,  $H_3$ ); 8,10 (d, 1H,  $H_2$ ); 9,60 (sa, 2H, H-N) ppm.

#### 4.2.2. Reacciones de cicloadición

7,8-Dimetil-6,9-dihidropirazolo[1,5-d]piridazino-[1,2-a][1,2,4]triazina-4,11-diona (49a)

A partir de cantidades equivalentes de 49, 2,3-dimetilbutadieno y tetraacetato de plomo se obtiene un 36 % de 49a.

P.f.f.: 220-222 °C.

Análisis ( $C_{11}H_{12}N_4O_2$ )

Calculado:	C-56,89	H-5,21	N-24,12
Encontrado:	C-56,59	H-5,21	N-23,78

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}} = 2930, 1740, 1720(\text{CO-N}), 1660(\text{N-CO-N}), 1455, 1400, 1385, 1310, 1255, 1160, 1110, 1050, 820, 720, 650 \text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,82$  (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 4,42 (s, 2H,  $H_6$ ); 4,46 (s, 2H,  $H_9$ ); 7,15 (d, 1H,  $H_3$ ); 8,02 (d, 1H,  $H_2$ ) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 15,62$  ( $\text{CH}_3\text{-C=}$ ); 47,75 ( $\text{C}_6$ ); 49,56 ( $\text{C}_9$ ); 109,74 ( $\text{C}_3$ ); 120,83 y 120,66 ( $\text{C}_7$  y  $\text{C}_8$ ); 133,95 ( $\text{C}_{3a}$ ); 143,04 ( $\text{C}_{11}$ ); 145,04 ( $\text{C}_2$ ); 151,02 ( $\text{C}_4$ ) ppm.

7-Metil-6,9-dihidropirazolo[1,5-d]piridazino-[1,2-a][1,2,4]triazina-4,11-diona (49b) y 8-metil-6,9-dihidropirazolo[1,5-d]piridazino[1,2-a]-[1,2,4]triazina-4,11-diona (49b')

Por reacción de cantidades equivalentes de 42, isopreno y tetraacetato de plomo se obtiene un 33 % de la mezcla de aductos regioisomeros 49b y 49b', no separables por los métodos habituales.

P.f.: 171-173 °C (mezcla de isómeros, etanol).

**Análisis** (C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)

Calculado: C-55,04 H-4,62 N-25,68

Encontrado: C-55,44 H-4,07 N-26,28

**IR** (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3300, 1720 (CO-N), 1660 (N-CO-N), 1445, 1200, 1100, 850, 715, 740 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,90 (s, CH<sub>3</sub>); 4,43/4,48 (s, H<sub>6(9)</sub>); 4,57/4,53 (m, H<sub>2(6)</sub>); 5,73 (m, H-C=C); 7,15 (m, H<sub>3</sub>); 8,03 (m, H<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 19,65 (CH<sub>3</sub>-C=); 43,97/47,13 (C<sub>6</sub>); 45,85/48,99 (C<sub>9</sub>); 109,64/109,68 (C<sub>3</sub>); 114,16/128,11 (C<sub>8</sub>); 114,33/128,20 (C<sub>7</sub>); 133,68 (C<sub>3a</sub>); 143,12 (C<sub>11</sub>); 144,92/144,95 (C<sub>2</sub>); 151,21 (C<sub>4</sub>) ppm.



#### 4.2.3. Tratamiento de aductos en medio ácido

7,8-Dimetil-8,9-dihidropirazolo[1,5-d]piridazino-  
[1,2-a][1,2,4]triazina-4,11-diona (**49a** (I)) y  
7,8-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-d]piridazino-  
[1,2-a][1,2,4]triazina-4,11-diona (**49a** (II))

En la reacción de 1 g de **49a** con 5 ml de ácido sulfúrico concentrado se obtiene la mezcla de isómeros correspondientes. Ambos no han podido ser separados por los métodos habituales.

P.f.: 169-172 °C (mezcla de isómeros, etanol).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3130, 1735 (CO-N), 1675 (N-CO-N), 1450, 1185, 1260, 1195, 1020, 860, 745, 650  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,19/1,22 (d,  $\text{CH}_3$ ); 1,87/1,88 (d,  $\text{CH}_3$ ); 2,53 (m,  $\text{CH-CH}_3$ ); 3,97/4,07 (dd,  $\text{H}_a$ ); 4,34/4,31 (dd,  $\text{H}_e$ ); 7,18 (t,  $\text{H}_3$ ); 7,13/7,21 (m,  $\text{H-C=C}$ ); 8,02 (m,  $\text{H}_2$ ) ppm.

7-Metil-8,9-dihidropirazolo[1,5-d]piridazino  
[1,2-a][1,2,4]triazina-4,11-diona (**49b** (I)) y 8-  
-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-d]piridazino[1,2-a]-  
[1,2,4]triazina-4,11-diona (**49b** (II))

En la reacción de 1 g de la mezcla de aductos regioisómeros **49b** y **49b'** con 5 ml de ácido sulfúrico concentrado se obtienen los isómeros correspondientes. Ambos no han



podido ser separados por los métodos habituales.

P.f.: 168-172 °C (mezcla de isómeros, etanol).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3100, 1715 (CO-N), 1655 (N-CO-N), 1435, 1245, 1100, 855, 730  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,90 (d, CH<sub>3</sub>); 2,45/2,39 (t, CH<sub>2</sub>-C=); 4,33/4,29 (t, CH<sub>2</sub>-N); 7,16 (m, H<sub>3</sub>); 7,26/7,19 (c, H-C=C); 8,01 (m, H<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 20,19/20,13 (CH<sub>3</sub>-C=); 26,77/118,83 (C<sub>8</sub>); 42,50/116,05 (C<sub>9</sub>); 110,34/110,23 (C<sub>3</sub>); 115,04/40,14 (C<sub>6</sub>); 119,22/26,20 (C<sub>7</sub>); 133,75/133,65 (C<sub>3a</sub>); 141,89/139,54 (C<sub>11</sub>); 145,09/145,00 (C<sub>2</sub>); 146,72/149,50 (C<sub>11</sub>) ppm.

4.3                    5,6-DIHIIDRO-1H-PIRAZOLO[4,5-d]PIRIDAZINA-4,7-DIONA  
(50)

4.3.1                Síntesis

Oxalacetato de dietilo

Se disuelven 10,0 g (0,05 moles) de la sal sódica del oxalacetato de dietilo en 150 ml de agua. Se enfria en un baño de hielo y gota a gota se añade ácido sulfúrico diluido hasta pH ácido. Se extrae con eter y la fase organica se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El éter se elimina a vacío y se obtiene un aceite de color naranja-marrón (89 %).

IR (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 2990, 1805, 1740, 1660, 1375, 1260, 1220, 1105, 1035, 930, 865, 790, 735  $\text{cm}^{-1}$ .

Etoximetilenoxalacetato de dietilo<sup>59</sup>

Se mezclan oxalacetato de dietilo, ortoformiato de etilo y anhídrido acético en las siguientes relaciones molares: 1 : 1,75 : 2,84. Se coloca un refrigerante corto abierto a la atmósfera con agua caliente y se calienta la mezcla durante 1 h a 120 °C y a continuación 2 h a 140 °C. Se enfria un poco y se destilan los productos volátiles a 20 mm Hg. El etoximetilenoxalacetato de dietilo se obtiene por destilación a vacío como un líquido viscoso de color amarillo claro (76 %, p.eb.= 133-135 °C/0,01 mm de Hg).

IR (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 3000, 1720 (CO), 1595 (CO), 1450, 1270, 1110, 1035, 860, 800  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,28 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,35 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,47 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,20 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,22 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,32 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,85 (s, 1H,  $\text{H-C}\equiv\text{C}$ ) ppm.

#### 4.5-Pirazoldicarboxilato de dietilo<sup>60</sup>

Sobre una disolución de etoximetilenoxalacetato de dietilo (0,20 moles) en 100 ml de etanol absoluto enfriada a 10-20 °C se añaden, gota a gota, 0,22 moles de hidrato de hidrazina y la mezcla se deja agitando a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtra el sólido blanco y se concentran las aguas madres. El residuo se destila a vacío (69 %, p.eb. = 143-145 °C/ 0,3 mm de Hg), obteniéndose un líquido amarillo viscoso que rápidamente cristaliza.

IR (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 3160, 3000, 1730 (CO), 1455, 1380, 1290, 1210, 1080, 1030, 780  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,40 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,43 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,33 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,43 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 8,17 (s, 1H,  $\text{H}_3$ ) ppm.

#### Dihidrazida del ácido 4.5-pirazoldicarboxílico<sup>50</sup>

Se agita una mezcla de 0,1 mol del 4,5-pirazoldicarboxilato de dietilo en metanol con 0,30 moles de hidrato de hidrazida a temperatura ambiente durante 24 h. El sólido amarillo obtenido se filtra (77 %).

IR KBr):  $\nu_{\max}$  = 3140, 3000, 1700(CO), 1675(CO), 1570, 1530, 1380, 1340, 1300, 1235, 1110, 965, 880, 780, 715, 625  $\text{cm}^{-1}$ .

5,6-Dihidro-1H-pirazolo[4,5-d]piridazina-4,7-dio-  
na<sup>50</sup> (20)

Una mezcla de 0,05 moles de la dihidrazida del ácido 4,5-pirazoldicarboxílico y 50 ml de hidrato de hidrazina se calienta a reflujo hasta que el sólido se disuelve (2-8 h). La disolución se concentra a presión reducida en un baño de agua para eliminar el exceso de hidrazina. Al sólido obtenido se le añade agua hirviendo y la disolución se acidifica con HCl diluido. Luego se deja enfriar y se obtiene un 80 % del compuesto 50.

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3260, 3170, 1645, 1560, 1505, 1475, 1430, 1330, 1295, 1230, 1130, 965, 920, 840, 730, 670  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.3.2 Reacciones de cicloadición

Se ha intentado oxidar la hidrazida con tetraacetato de plomo en presencia de diferentes dienos, pero los resultados han sido negativos, obteniéndose productos de polimerización.

4.4            1-FENIL-5,6-DIHIDROPIRAZOLO[4,5-d]PIRIDAZINA-  
-4,7-DIONA (51)

4.4.1        Síntesis

1-Fenil-4,5-pirazoldicarboxilato de dietilo<sup>60</sup>

Se enfria en un baño de hielo una disolución de etoximetilenoxalacetato de dietilo (0,05 moles) en 25 ml de etanol absoluto. Se añade gota a gota fenilhidrazina (0,05 moles) y se deja estar durante 24 h a 0 °C. Al concentrar la mezcla de reacción se obtiene un líquido viscoso de color rojo-naranja que se purifica por destilación a vacío (80 %, p.eb. = 149-153 °C/0,01 mm de Hg).

IR (Nujol):  $\nu_{\text{max}}$  = 2990, 1735 (CO), 1605 (C=N), 1555, 1510, 1405, 1290, 1240, 1140, 1080, 1025, 980, 785, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,25 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,37 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,35 (c, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 7,50 (s, 5H, Ph); 8,00 (s, 1H,  $\text{H}_3$ ) ppm.

1-Fenil-5,6-dihidropirazolo[4,5-d]piridazina-  
-4,7-diona<sup>50</sup> (51)

Se mezclan 0,04 moles del diéster, 0,12 moles de hidrato de hidrazina y 25 ml de metanol. Se deja durante 24 h a temperatura ambiente, precipitando un sólido amarillo que se filtra (90 %).

**IR** (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  = 3420, 3200, 1690 (CO), 1615 (CO), 1570, 1505, 1410, 1295, 1065, 965, 765  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.4.2 Reacciones de cicloadición

1-Fenil-7,8-dimetil-6,9-dihidropirazolo[4,5-d]pi-  
ridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (51a)

A partir de cantidades equivalentes de 21, 2,2-dimetilbutadieno y tetraacetato de plomo se obtiene un 40 % de 51a.

p.f.: 137-140 °C (etanol).

Análisis ( $C_{17}H_{16}N_4O_2$ )

Calculado:	C-66,22	H-5,23	N-18,17
Encontrado:	C-66,12	H-5,41	N-17,07

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3050, 2920, 1655 (CO), 1545, 1490, 1435, 1245, 755, 720, 685  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>); 1,82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>); 4,42 (s, 2H, H<sub>9</sub>); 4,49 (s, 2H, H<sub>6</sub>); 7,50 (m, 3H, H<sub>D,m</sub>); 7,62 (m, 2H, H<sub>O</sub>); 8,32 (s, 1H, H<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 15,71 (CH<sub>3</sub>-C=); 47,72 y 47,75 (C<sub>6</sub>, C<sub>9</sub>); 118,95 (C<sub>3a</sub>); 121,39 y 121,94 (C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>); 125,33 (C<sub>O</sub>); 128,36 (C<sub>m</sub>); 128,90 (C<sub>p</sub>); 132,49 (C<sub>11a</sub>); 137,83 (C<sub>3</sub>); 138,18 (C<sub>i</sub>); 149,64 (C<sub>11</sub>), 154,51 (C<sub>4</sub>) ppm.

1-Fenil-7-metil-6,9-dihidropirazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (51b) y 1-fenil-8-metil-6,9-dihidropirazolo[4,5-d]piridazino-[1,2-a]piridazina-4,11-diona (51b')

Por reacción de cantidades equivalentes de 51, isopreno y tetraacetato de plomo se obtiene un 31 % de la mezcla de aductos regioisómeros 51b y 51b', no separables por los métodos habituales.

P.f.: 164-168 °C (mezcla de isómeros, etanol).

Análisis ( $C_{16}H_{14}N_4O_2$ )

Calculado: C-65,30 H-4,80 N-19,04

Encontrado: C-65,00 H-4,86 N-18,88

IR (KBr):  $\nu_{max}$  = 3080, 2950, 1665(CO), 1505, 1470, 1450, 1365, 1250, 1190, 1090, 765, 735, 695  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1,90/1,87 (s,  $CH_3$ ); 4,50/4,42 (s,  $H_6/H_9$ ); 4,50/4,58 (m,  $H_9/H_6$ ); 5,71/5,82 (m,  $H-C=C$ ); 7,52 (m,  $H_{m,p}$ ); 7,65 (m,  $H_o$ ); 8,32 (s,  $H_3$ ) ppm.

1-Fenil-6-metil-6,9-dihidropirazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (51c)

A partir de cantidades equivalentes de 51, pentadieno y tetraacetato de plomo se obtiene el compuesto 51c con un 44 % de rendimiento.

P.f.: 148-151 °C.

**Análisis** ( $C_{16}H_{14}N_4O_2$ )

Calculado: C-65,30 H-4,80 N-19,04

Encontrado: C-65,00 H-4,96 N-18,70

IR (KBr): max = 3120, 1645 (CO), 1545, 1460, 1360, 1240, 1200, 1135, 760, 695  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1,28 (d, 3H,  $CH_3$ -CH); 4,20 (d, 1H,  $H_a$ ); 4,77 (d, 1H,  $H_e$ ); 5,39 (m, 1H, CH- $CH_3$ ); 5,72 (m, 2H, H-C=C); 7,51 (m, 3H,  $H_{m,p}$ ); 7,63 (m, 2H,  $H_o$ ); 8,31 (s, 1H,  $H_j$ ) ppm.

1-Fenil-7,9-dimetil-6,9-dihidropirazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (51d) y 1-fenil-6,8-dimetil-6,9-dihidropirazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (51d')

Por reacción de cantidades equivalentes de 51, 2-metil-1,3-pentadieno y tetraacetato de plomo se obtiene un 43 % de la mezcla de aductos regiosómeros 51d y 51d', no separables por los métodos habituales.

P.f.: 197-205 °C (mezcla de isómeros).

**Análisis** ( $C_{17}H_{16}N_4O_2$ )

Calculado: C-66,22 H-5,23 N-18,17

Encontrado: C-65,96 H-5,22 N-18,10



**IR** (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3120, 2990, 1655 (CO), 1555, 1515, 1445, 1375, 1245, 1185, 1005, 970  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,31/1,35 (d,  $\text{CH}_3\text{-CH}$ ); 1,86/1,89 (s,  $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ); 4,46/4,49 (dm,  $\text{H}_3$ ); 4,67/4,61 (dm,  $\text{H}_e$ ); 5,26/5,34 (c,  $\text{CH-CH}_3$ ); 5,68/5,63 (m,  $\text{H-C=C}$ ); 7,52 (m,  $\text{H}_{m,p}$ ); 7,65 (m,  $\text{H}_o$ ); 8,32/8,31 (s,  $\text{H}_j$ ) ppm.

#### 4.4.1 Tratamiento de aductos en medio ácido

##### Tratamiento en medio ácido de 51a

En la reacción de 1 g de 51a con 5 ml de ácido sulfúrico concentrado se ha obtenido la mezcla de los dos aductos isomerizados correspondientes. Ambos se han podido separar por cromatografía de columna usando tolueno/acetato de etilo 1:1. El compuesto con mayor  $R_f$  se ha identificado como:

1-Fenil-7,8-dimetil-8,9-dihidropirazolo[4,5-d]-  
piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (51a (I))

P.f.: 168-170  $^{\circ}\text{C}$  (etanol).

Rendimiento: 27 %.

**IR** (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3110, 2910, 1660 (CO), 1540, 1495, 1445, 1250, 1095, 1250, 915, 770, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,15 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}$ ); 1,86 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C=}$ ); 2,48 (m, 1H,  $\text{CH-CH}_3$ ); 3,91 (dd, 1H,  $\text{H}_a$ ); 4,37 (dd, 1H,  $\text{H}_e$ ); 7,31 (m, 1H,  $\text{H-C=C}$ ); 7,52 (m, 3H,  $\text{H}_{m,p}$ ); 7,63 (m, 2H,  $\text{H}_o$ ); 8,33 (s, 1H,  $\text{H}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15,79 ( $\text{CH}_3\text{-C}_8$ ); 18,17 ( $\text{CH}_3\text{-C}_7$ ); 31,20 ( $\text{C}_8$ ); 46,72 ( $\text{C}_9$ ); 115,17 ( $\text{C}_6$ ); 118,68 ( $\text{C}_{3a}$ ); 122,04 ( $\text{C}_7$ ); 125,51 ( $\text{C}_o$ ); 128,50 ( $\text{C}_m$ ); 129,13 ( $\text{C}_p$ ); 133,00 ( $\text{C}_{11a}$ ); 138,25 ( $\text{C}_1$ ); 138,34 ( $\text{C}_3$ ); 149,32 ( $\text{C}_4$ ); 150,96 ( $\text{C}_{11}$ ) ppm.

El compuesto eluido en segundo lugar se ha identificado como:

1-Fenil-7,8-dimetil-6,7-dihidropirazolo[4,5-d]-  
piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (51a (II))

P.f.: 185-187 °C (etanol).

Rendimiento: 73 %.

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  = 3100, 2920, 1650 (CO), 1545, 1500, 1435, 1370, 1310, 1250, 1195, 925, 775, 695  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,18 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}$ ); 1,84 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C=}$ ); 2,47 (m, 1H,  $\text{CH-CH}_3$ ); 3,99 (dd, 1H,  $\text{H}_a$ ); 4,38 (dd, 1H,  $\text{H}_e$ ); 7,25 (m, 1H,  $\text{H-C=C}$ ); 7,50 (m, 3H,  $\text{H}_{m,p}$ ); 7,62 (m, 2H,  $\text{H}_o$ ); 8,31 (s, 1H,  $\text{H}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15,62 ( $\text{CH}_3\text{-C}_7$ ); 18,37 ( $\text{CH}_3\text{-C}_8$ ); 31,15 ( $\text{C}_7$ ); 46,59 ( $\text{C}_6$ ); 114,98 ( $\text{C}_9$ ); 118,90 ( $\text{C}_{3a}$ ); 124,29 ( $\text{C}_8$ ); 125,51 ( $\text{C}_o$ ); 128,47 ( $\text{C}_m$ ); 129,10 ( $\text{C}_p$ ); 132,29 ( $\text{C}_{11a}$ ); 138,14 ( $\text{C}_3$ ); 138,29 ( $\text{C}_1$ ); 146,32 ( $\text{C}_{11}$ ); 154,04 ( $\text{C}_4$ ) ppm.

#### Tratamiento en medio ácido de 51b y 51b'

En la reacción de 1 g de la mezcla de aductos regioisómeros 51b y 51b' con 5 ml de ácido sulfúrico concentrado se han obtenido los dos aductos correspondientes. Ambos se han podido separar por cromatografía de columna usando como eluyente tolueno/acetato de etilo 1:1. El compuesto eluido en primer lugar se ha identificado como:

1-Fenil-7-metil-8,9-dihidropirazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (51b (I))

P.f.: 189-192 °C (etanol).

Rendimiento: 75 %.

**IR** (KBr):  $\text{max}$  = 3100, 1655 (CO), 1535, 1490, 1405, 1285, 1245, 1190, 1015, 990, 760, 720  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,89 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,35 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C=}$ ); 4,26 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ); 7,38 (c, 1H,  $\text{H}_9$ ); 7,50 (m, 3H,  $\text{H}_{m,p}$ ); 7,63 (m, 2H,  $\text{H}_o$ ); 8,33 (s, 1H,  $\text{H}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20,11 ( $\text{CH}_3$ ); 26,66 ( $\text{C}_8$ ); 40,34 ( $\text{C}_9$ ); 116,09 ( $\text{C}_6$ ); 117,60 ( $\text{C}_7$ ); 118,67 ( $\text{C}_{3a}$ ); 125,45 ( $\text{C}_O$ ); 128,51 ( $\text{C}_m$ ); 129,15 ( $\text{C}_p$ ); 132,45 ( $\text{C}_{11a}$ ); 138,22 ( $\text{C}_i$ ); 138,33 ( $\text{C}_3$ ); 148,88 ( $\text{C}_4$ ); 151,13 ( $\text{C}_{11}$ ) ppm.

El compuesto con menor  $R_f$  se ha identificado como:

**1-Fenil-8-metil-6,7-dihidropirazolo(4,5-d)piridazino(1,2-a)piridazina-4,11-diona (51b (II))**

P.f.: 177-180 °C (etanol).

Rendimiento: 25 %.

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  : 3090, 2920, 1645 (CO), 1540, 1490, 1430, 1365, 1245, 1175, 1065, 765  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,87 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,36 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C=}$ ); 4,31 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ); 7,30 (m, 1H,  $\text{H}_6$ ); 7,50 (m, 3H,  $\text{H}_{m,p}$ ); 7,62 (m, 2H,  $\text{H}_O$ ); 8,31 (s, 1H,  $\text{H}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20,21 ( $\text{CH}_3$ ); 26,53 ( $\text{C}_7$ ); 40,15 ( $\text{C}_6$ ); 115,73 ( $\text{C}_9$ ); 118,76 ( $\text{C}_{3a}$ ); 119,71 ( $\text{C}_8$ ); 125,37 ( $\text{C}_O$ ); 128,35 ( $\text{C}_m$ ); 128,95 ( $\text{C}_p$ ); 132,14 ( $\text{C}_{11a}$ ); 137,99 ( $\text{C}_i$ ); 138,14 ( $\text{C}_3$ ); 146,31 ( $\text{C}_{11}$ ); 153,47 ( $\text{C}_4$ ) ppm.

4.5                    5,6-DIHIDRO-1H-IMIDAZO[4,5-d]PIRIDAZINA-4,7-DIO-  
NA (52)

4.5.1                Síntesis

4.5-Imidazoldicarboxilato de dietilo<sup>61</sup>

Se pasa lentamente una corriente de cloruro de hidrógeno gaseoso a través de una suspensión del ácido 4,5-imidazoldicarboxílico (5,0 g, 0,03 moles) en 200 ml de etanol a ebullición hasta que todo el sólido se disuelve (4,5 horas). La disolución resultante se concentra a 25 ml y se echa sobre 45 ml de una disolución saturada de bicarbonato sódico. Su extracción con cloroformo proporciona el diéster en forma de un sólido blanco (73 %, p.f. = 155-156 °C).

IR (KBr):            max = 2990, 2820, 2630, 1715 (CO), 1510, 1480, 1390, 1340, 1300, 1210, 1080, 975, 785 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):    δ = 1,10 (t, 6H, CH<sub>3</sub>); 4,12 (c, 4H, CH<sub>2</sub>); 7,53 (sa, 1H, H-N); 8,18 (s, 1H, H<sub>2</sub>) ppm.

Dihidrazida del ácido 4.5-imidazoldicarboxílico<sup>50</sup>

Se agita una mezcla de 0,05 moles del 4,5-imidazoldicarboxilato de dietilo en metanol con 0,15 moles de hidrato de hidrazina a temperatura ambiente durante 24 h. El sólido obtenido se filtra (75 %).

IR (KBr): max = 2950, 2770, 1685 (CO), 1480, 1445, 1355, 1305, 1270, 1175, 1050, 1010, 945, 850, 765  $\text{cm}^{-1}$ .

5.6-dihidro-1H-imidazo[4,5-d]piridazina-4,7-diona<sup>50</sup> (52)

Una mezcla de 0,01 mol de la dihidrazida del ácido 4,5-imidazoldicarboxílico y 10 ml de hidrato de hidrazina se calienta a reflujo hasta que el sólido se disuelve (2-8 h). La disolución se concentra a presión reducida en un baño de agua para eliminar el exceso de hidrazina. El sólido obtenido se trata con agua hirviendo y la disolución se acidifica con HCl diluido. Luego se deja enfriar y se obtiene un 80 % de 52.

IR (KBr): max = 2980, 2850, 1625, 1450, 1295, 1230, 1150, 965, 790, 620  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.5.2 Reacciones de cicloadición

Se ha intentado oxidar la hidrazida con tetraacetato de plomo en presencia de diferentes dienos, pero los resultados han sido negativos, obteniéndose productos de polimerización.

4.6 1-FENIL-5,6-DIHIIDROIMIDAZO[4,5-d]PIRIDAZINA-4,7-DIONA (53)

4.6.1 Síntesis

La síntesis de 53 se ha llevado a cabo en seis pasos:

N-Fenilglicinato de etilo<sup>63</sup>

Se calientan durante 5 horas 10,0 g (0,10 moles) de anilina, 13,12 g (0,10 moles) de cloroacetato de etilo y 14,68 g (0,10 moles) de acetato sódico en 10 ml de etanol. Se enfria y se echa sobre agua, precipitando un sólido que se identifica como el N-fenilglicinato de etilo (85 % p.f. = 51-52 °C).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3390, 2995, 1735 (CO), 1610, 1520, 1455, 1375, 1330, 1260, 1220, 1115, 1030, 870, 755, 695  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,25 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,85 (s, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-N); 4,20 (c, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 6,60 (m, 3H, H<sub>m,p</sub>); 7,10 (m, 2H, H<sub>o</sub>) ppm.

N-Fenil-N-formilglicinato de etilo<sup>62</sup>

Se calientan 10,78 g (0,05 moles) del clorhidrato del N-fenilglicinato de etilo (preparado pasando una corriente de cloruro de hidrógeno a través de una disolución etérea del N-fenilglicinato de etilo) en 8 ml de ácido fórmico al 98 % hasta disolución. A continuación se añade una mezcla caliente

de 3,40 g (0,05 moles) de formiato sódico en 4,0 ml de ácido fórmico al 98 % y se deja estar durante una hora. El cloruro sódico formado se filtra y al filtrado se añaden, en pequeñas porciones, 30 ml de anhídrido acético. Cuando cesa la reacción exotérmica, la mezcla se calienta durante hora y media. Entonces se eliminan a vacío los ácidos acético y fórmico y al residuo se le añaden 30 ml de acetona. Se filtra el cloruro sódico restante y el filtrado se purifica por destilación (p.eb. = 128-130 °C/ 0,05 mm de Hg). De esta manera se obtiene un 75 % de N-fenil-N-formilglicinato de etilo.

**IR** (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 3000, 1765 (CO), 1700 (CO), 1615, 1520, 1370, 1320, 1295, 1220, 1115, 1050, 1000, 855, 785, 720, 695  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,28 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,20 (c, 2H,  $\text{CH}_2\text{-O}$ ); 4,50 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ); 7,25 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{m,p}}$ ); 7,42 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{o}}$ ); 8,50 (s, 1H,  $\text{H-C=O}$ ) ppm.

#### 1-Fenil-2-mercapto-4,5-imidazoldicarboxilato de dietilo<sup>64</sup>

En un matraz de tres bocas se ponen 1,40 g de sodio (0,06 moles) finamente divididos y 34 ml de éter anhidro. Se añaden 2,8 g (0,06 moles) de etanol absoluto y seguidamente se adicionan lentamente 8,76 g (0,06 moles) de oxalato de dietilo. A la disolución resultante se le añade desde un embudo de adición, 10,95 g (0,05 moles) del N-fenil-N-formilglicinato de etilo. Se deja estar la mezcla durante



24 h a temperatura ambiente. Se añaden 100 g de agua-hielo y se agita hasta que el sólido se disuelve. Se separa la fase acuosa y a ella se añaden 8,5 g (0,09 moles) de tiocianato potásico seguido por 12 ml de ácido clorhídrico 12 N. El éter se elimina a vacío y la disolución resultante se mantiene entre 40-60 °C durante seis horas. Se enfria la mezcla y el sólido formado se filtra y se lava con agua-hielo. Se obtiene un 60% del compuesto 54 (p.f. = 145-147 °C, etanol).

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  = 3050, 2900, 1750 (CO), 1490, 1405, 1380, 1350, 1270, 1250, 1210, 1075, 860, 705  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,04 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,33 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,15 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,35 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,36 (m, 2H,  $\text{H}_o$ ); 7,50 (m, 3H,  $\text{H}_{m,p}$ ) ppm.

1-Fenil-4,5-imidazoldicarboxilato de dietilo<sup>64</sup>  
(55)

En un matraz enfriado en baño de hielo se colocan 8,5 ml de agua, 2,9 ml de ácido nítrico concentrado y 0,02 g de nitrito sódico. Se añaden lentamente y con agitación vigorosa 5,0 g (0,016 moles) del 1-fenil-2-mercapto-4,5-imidazoldicarboxilato de dietilo. Cuando cesa la evolución de óxidos de nitrógeno, se añade con precaución un exceso de carbonato sódico. La mezcla de reacción se extrae con cloroformo y se seca sobre sulfato sódico. Se elimina el cloroformo a vacío y se obtiene un líquido viscoso de color amarillo que cristaliza lentamente y que se identifica como 55.

IR (KBr):  $\nu_{\max} = 2980, 1725$  (CO), 1590, 1530, 1490, 1425, 1365, 1340, 1285, 1250, 1195, 1065, 1020, 855, 760, 695  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,08$  (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}_5$ ); 1,41 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}_4$ ); 4,15 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,44 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,01 (m, 2H,  $\text{H}_o$ ); 7,40 (m, 3H,  $\text{H}_{m,p}$ ); 8,20 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ) ppm.

1-Fenil-5,6-dihidroimidazo[4,5-d]piridazina-4,7-  
-diona (53)

Se mezclan 0,01 moles del diéster, 0,03 moles de hidrato de hidrazina y 100 ml de metanol. Se deja durante 24 h a temperatura ambiente, precipitando un sólido blanco que se identifica como 53 (60 %).

IR (KBr):  $\nu_{\max} = 3280, 3070, 1770$ (CO), 1495, 1300, 1260, 1210, 1100, 970, 950, 810, 745, 685  $\text{cm}^{-1}$ .

4.5.2 Reacciones de cicloadición

1-Fenil-7,8-dimetil-6,9-dihidroimidazo[4,5-d]piri-  
dazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (53a)

A partir de cantidades equivalentes de 53, 2,3-dimetilbutadieno y tetraacetato de plomo se obtiene un 4,5 % de 53a.

P.f.: 195-198 °C.

**Análisis** ( $C_{17}H_{16}N_4O_2$ )

Calculado	C-66,22	H-5,23	N-18,17
Encontrado	C-66,00	H-5,40	N-18,34

**IR** (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3080, 1660 (CO), 1605, 1545, 1465, 1410, 1355, 1290, 1260, 1230, 1190, 1165, 1080, 1040, 765, 730, 705, 660  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,79 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}_8$ ); 1,82 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}_7$ ); 4,42 (s, 2H,  $\text{H}_9$ ); 4,56 (s, 2H,  $\text{H}_6$ ); 7,50 (m, 5H, Ph); 8,01 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15,78 ( $\text{CH}_3\text{-C=}$ ); 47,78 y 47,82 ( $\text{C}_6$  y  $\text{C}_9$ ); 119,02 ( $\text{C}_{11a}$ ); 121,46 y 122,01 ( $\text{C}_7$  y  $\text{C}_8$ ); 125,40 ( $\text{C}_o$ ); 128,44 ( $\text{C}_m$ ); 128,98 ( $\text{C}_p$ ); 132,54 ( $\text{C}_{3a}$ ); 137,90 ( $\text{C}_2$ ); 138,25 ( $\text{C}_1$ ); 149,73 ( $\text{C}_{11}$ ); 154,59 ( $\text{C}_4$ ) ppm.

1-Fenil-7-metil-6,9-dihidroimidazo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (**53b**) y 1-fenil-8-metil-6,9-dihidroimidazo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (**53b'**)

Por reacción de cantidades equivalentes de **53**, isopreno y tetraacetato de plomo se obtiene un 6,4 % de la mezcla de aductos regioisómeros **53b** y **53b'**, no separables por los métodos habituales.

P.t.: 165-187 °C (mezcla de isómeros).

Análisis ( $C_{16}H_{17}N_4O_2$ )

Calculado: C-65,20 H-4,79 N-19,04

Encontrado: C-65,10 H-4,59 N-19,00

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3100, 1700, 1670 (CO), 1550, 1505, 1460, 1420, 1360, 1295, 1235, 1195, 1105, 885, 770, 735, 705, 665  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1,39/1,30 (s,  $CH_3-C=$ ); 4,39/4,64 (m,  $H_9/H_6$ ); 4,56/4,41 (s,  $H_6/H_9$ ); 5,71/5,76 (m,  $H-C-C$ ); 7,50 (m, Ph); 8,01 (s,  $H_2$ ) ppm.

4.7 1-BENCIL-5,6-DIHIIDROIMIDAZO[4,5-d]PIRIDAZINA-  
-4,7-DIONA (56)

#### 4.7.1 Síntesis

##### 1-Bencil-4,5-imidazoldicarboxilato de dietilo<sup>61</sup>

A una disolución del 4,5-imidazoldicarboxilato de dietilo (5,0 g, 0,023 mol) en etanol (250 ml), conteniendo etóxido sódico (preparado a partir de 0,70 g (0,03 moles) de sodio) se añade cloruro de bencilo (6,03 g, 0,05 mol) y se calienta a reflujo durante 3 h. Se elimina el disolvente a vacío, el residuo se trata con carbonato sódico al 5 % (40 ml) y se extrae con cloroformo. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo resultante se purifica por destilación, obteniéndose un aceite que cristaliza lentamente (6,1 g, 86 %, p.eb. = 200-202 °C/ 0,1 mm de Hg).

IR (Nujol):  $\nu_{\text{max}}$  = 3000, 1730 (CO), 1555, 1510, 1465, 1385, 1340, 1310, 1210, 1120, 1050, 850, 710  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,26 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,38 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,28 (c, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,38 (c, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,40 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 7,15 (m, 2H, H<sub>O</sub>); 7,34 (m, 3H, H<sub>m,p</sub>); 7,56 (s, 1H, H<sub>2</sub>) ppm.

##### 1-Bencil-5,6-dihidroimidazof[4,5-d]piridazina-4,7- -diona<sup>65</sup> (56)

A una disolución de 5,0 g (0,016 moles) del 1-bencil-4,5-imidazoldicarboxilato de dietilo en 15 ml de metanol se añaden 2,4 g (0,06 moles) de hidrato de hidrazina. La mezcla se calienta a reflujo con agitación durante una hora, se enfría y el precipitado formado se filtra y se lava con metanol. Este compuesto se suspende en 25 ml de agua, se calienta a 85 °C y se acidifica al rojo Congo por adición cautelosa de ácido clorhídrico concentrado. Se agita la mezcla de reacción durante veinte minutos entre 85-90 °C, se enfría y el precipitado blanco formado se filtra y se lava con agua, etanol y éter. Se obtiene un 88 % de 56.

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3520, 3440, 1665 (CO), 1595, 1470, 1430, 1240, 1170, 1120, 725, 675, 640  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 5,33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 6,36 (m, 2H, H-N); 7,00 (s, 5H, Ph); 8,19 (s, 1H, H<sub>2</sub>) ppm.

#### 4.7.2 Reacciones de cicloadición

1-Bencil-7,8-dimetil-6,9-dihidroimidazo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (56a)

Por reacción de cantidades equivalentes de 56, 2,3-dimetilbutadieno y tetraacetato de plomo se obtiene un 66 % de 56a.

P.f.: 165-168 °C (etanol).

Análisis ( $C_{18}H_{18}N_4O_2$ )

Calculado: C-67,07 H-5,63 N-17,38

Encontrado: C-66,65 H-5,77 N-16,90

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 1660 (CO), 1555, 1510, 1465, 1380, 1340, 1300, 1250, 1160, 1050, 895, 745, 705, 655  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,81 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 4,45 (s, 2H,  $\text{H}_9$ ); 4,51 (s, 2H,  $\text{H}_6$ ); 5,67 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ); 7,35 (m, 5H, Ph); 7,86 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15,75 ( $\text{CH}_3\text{-C=}$ ); 47,67 y 47,97 ( $\text{C}_6$  y  $\text{C}_9$ ); 49,91 ( $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ); 121,19 y 122,11 ( $\text{C}_7$  y  $\text{C}_8$ ); 126,43 ( $\text{C}_{11a}$ ); 127,84 ( $\text{C}_O$ ); 128,57 ( $\text{C}_p$ ); 129,03 ( $\text{C}_m$ ); 135,13 ( $\text{C}_{3a}$ ); 138,30 ( $\text{C}_1$ ); 143,90 ( $\text{C}_2$ ); 151,94 ( $\text{C}_{11}$ ); 154,69 ( $\text{C}_4$ ) ppm.

1-Bencil-7-metil-6,9-dihidroimidazo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (56b) y 1-bencil-8-metil-6,9-dihidroimidazo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (56b')

En la reacción de cantidades equivalentes de 56, isopreno y tetraacetato de plomo se obtiene un 69 % de la mezcla de aductos regioisómeros 56b y 56b', no separables por los métodos habituales.

P.f.: 112-120 °C (mezcla de isómeros).

**Análisis** ( $C_{17}H_{16}N_4O_2$ )

Calculado:	C-66,32	H-5,23	N-18,17
------------	---------	--------	---------

Encontrado:	C-65,64	H-5,29	N-17,73
-------------	---------	--------	---------

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3110, 2920, 2860, 1645 (CO), 1545, 1455, 1405, 1370, 1299, 1240, 1185, 1080, 735, 705, 650  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,87 (s,  $\text{CH}_3$ ); 4,51 (s,  $\text{H}_6/\text{H}_9$ ); 4,54/4,45 (m,  $\text{H}_8/\text{H}_6$ ); 5,66 (s,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ); 5,72 (m,  $\text{H-C=C}$ ); 7,30 (m, Ph); 7,87 (s,  $\text{H}_2$ ) ppm.

**1-Bencil-6-metil-6,9-dihidroimidazo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (56c)**

A partir de cantidades equivalentes de 56, 1,3-pentadieno y tetraacetato de plomo se obtiene un 74 % de 56c. \_\_\_\_\_

P.f.: 155-158 °C (etanol).

**Análisis** ( $C_{17}H_{16}N_4O_2$ )

Calculado:	C-66,22	H-5,23	N-18,17
------------	---------	--------	---------

Encontrado:	C-65,51	H-5,34	N-17,63
-------------	---------	--------	---------

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3100, 2960, 1700 (CO), 1535, 1450, 1400, 1380, 1280, 1220, 1185, 1130, 1045, 745, 710, 640  $\text{cm}^{-1}$ .



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,30 (d, 3H, CH<sub>3</sub>-CH); 4,23 (d, 1H, H<sub>a</sub>); 4,94 (d, 1H, H<sub>e</sub>); 5,42 (m, 1H, CH-CH<sub>3</sub>); 5,57 (d, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph); 5,77 (d, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph); 5,94 (dt, 1H, H<sub>g</sub>); 6,01 (dm, 1H, H<sub>7</sub>); 7,35 (m, 5H, Ph); 7,87 (s, 1H, H<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 18,76 (CH<sub>3</sub>); 45,27 (CH<sub>2</sub>-N); 49,93 (CH<sub>2</sub>-Ph); 50,18 (CH-N); 119,81 (C<sub>8</sub>); 126,11 (C<sub>7</sub>); 126,81 (C<sub>11a</sub>); 127,86 (C<sub>9</sub>); 128,59 (C<sub>p</sub>); 129,02 (C<sub>m</sub>); 135,06 (C<sub>3a</sub>); 138,21 (C<sub>i</sub>); 144,02 (C<sub>2</sub>); 152,83 (C<sub>11</sub>); 156,78 (C<sub>4</sub>) ppm.

#### 4.7.3. Tratamiento de aductos en medio ácido

##### Tratamiento en medio ácido de 56a

En la reacción de 1 g de 56a con 5 ml de ácido sulfúrico concentrado se obtiene la mezcla de regioisómeros correspondientes. Ambos han sido separados por cromatografía de columna usando como eluyente acetato de etilo. El compuesto de mayor R<sub>f</sub> se ha identificado como:

1-Bencil-7,8-dimetil-8,9-dihidroimidazo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (56a (I))

P.f.: 160-165 °C (etanol).

Rendimiento: 50 %.

IR (KBr): max = 3190, 2960, 1650 (CO), 1530, 1495, 1400, 1355, 1260, 1230, 1195, 1095, 1050, 970, 795, 720, 700 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,15 (d, 3H, CH<sub>3</sub>-CH); 1,84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,46 (m, 1H, CH-CH<sub>3</sub>); 3,99 (dd, 1H, H<sub>a</sub>); 4,32 (dd, 1H, H<sub>e</sub>); 5,62 (d, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph); 5,71 (d, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph); 7,30 (m, 1H, H-C=C); 7,35 (m, 5H, Ph); 7,85 (s, 1H, H<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 15,59 (CH<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>); 18,07 (CH<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>); 31,98 (C<sub>8</sub>); 46,52 (C<sub>9</sub>); 49,93 (CH<sub>2</sub>-Ph); 115,46 (C<sub>6</sub>); 122,04 (C<sub>7</sub>); 126,38 (C<sub>11a</sub>); 127,92 (C<sub>O</sub>); 128,62 (C<sub>p</sub>); 129,02 (C<sub>m</sub>); 134,90 (C<sub>3a</sub>); 137,88 (C<sub>1</sub>); 143,94 (C<sub>2</sub>); 150,99 (C<sub>11</sub>); 151,27 (C<sub>4</sub>) ppm.

1-Bencil-7,8-dimetil-6,7-dihidroimidazo[4,5-d]-  
piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (56a (II))

P.f.: 177-180 °C.

Rendimiento: 50 %.

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  = 2900, 1660 (CO), 1555, 1420, 1375, 1270, 1250, 1210, 1115, 1035, 890, 810, 655 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,16 (d, 3H, CH<sub>3</sub>-CH); 1,86 (d, 3H, CH<sub>3</sub>-C=); 2,48 (m, 1H, CH-CH<sub>3</sub>); 4,04 (dd, 1H, H<sub>a</sub>); 4,37 (dd, 1H, H<sub>e</sub>); 5,66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 7,27 (m, 1H, H-C=C); 7,35 (m, 5H, Ph); 7,88 (s, 1H, H<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 15,52 (CH<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>); 18,21 (CH<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>); 31,15 (C<sub>7</sub>); 46,71 (C<sub>6</sub>); 49,99 (CH<sub>2</sub>-Ph); 114,72 (C<sub>9</sub>); 123,62 (C<sub>8</sub>); 126,03 (C<sub>11a</sub>); 127,89 (C<sub>O</sub>); 128,61 (C<sub>p</sub>); 129,04 (C<sub>m</sub>); 135,01 (C<sub>3a</sub>); 138,36 (C<sub>1</sub>); 144,01 (C<sub>2</sub>); 148,41 (C<sub>11</sub>); 153,92 (C<sub>4</sub>) ppm.

**Tratamiento en medio ácido de 56b y 56b'**

En la reacción de 1 g de la mezcla de aductos regioisómeros 56b y 56b' con 5 ml de ácido sulfúrico concentrado se obtienen los aductos correspondientes. Ambos han sido separados por cromatografía de columna usando como eluyente acetato de etilo. El compuesto con mayor  $R_f$  se ha identificado como:

1-Bencil-7-metil-8,9-dihidroimidazo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (56b (I))

P.f.: 133-135 °C (etanol).

Rendimiento: 60 %.

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3100, 3040, 2982, 1645 (CO), 1535, 1455, 1400, 1360, 1265, 1235, 1075, 1045, 875, 730, 700, 645  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,87 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,35 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C=}$ ); 4,28 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ); 5,67 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ); 7,34 (m, 5H, Ph); 7,43 (m, 1H,  $\text{H-C=C}$ ); 7,85 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20,05 ( $\text{CH}_3$ ); 26,60 ( $\text{C}_8$ ); 40,24 ( $\text{C}_9$ ); 49,94 ( $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ); 116,44 ( $\text{C}_6$ ); 117,55 ( $\text{C}_7$ ); 126,43 ( $\text{C}_{11a}$ ); 127,83 ( $\text{C}_O$ ); 128,59 ( $\text{C}_p$ ); 129,04 ( $\text{C}_m$ ); 135,04 ( $\text{C}_{3a}$ ); 138,10 ( $\text{C}_i$ ); 144,00 ( $\text{C}_2$ ); 150,93 ( $\text{C}_{11}$ ); 151,18 ( $\text{C}_4$ ) ppm.

1-Bencil-8-metil-6,7-dihidroimidazo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (56b (II))

P.f.: 184-188 °C (etanol).

Rendimiento: 40 %.

IR (KBr):  $\bar{\nu}_{\text{max}}$  = 3100, 2920, 1645 (CO), 1530, 1400, 1320, 1295, 1230, 1180, 840, 740, 700, 645  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,88 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,35 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C=}$ ); 4,33 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ); 5,66 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ); 7,33 (m, 1H,  $\text{H-C=C}$ ); 7,35 (m, 5H, Ph); 7,87 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20,34 ( $\text{CH}_3$ ); 26,91 ( $\text{C}_7$ ); 40,61 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ); 50,33 ( $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ); 115,78 ( $\text{C}_9$ ); 119,31 ( $\text{C}_8$ ); 126,22 ( $\text{C}_{11a}$ ); 128,02 ( $\text{C}_0$ ); 128,75 ( $\text{C}_p$ ); 129,18 ( $\text{C}_m$ ); 135,19 ( $\text{C}_{3a}$ ); 138,54 ( $\text{C}_i$ ); 144,16 ( $\text{C}_2$ ); 148,73 ( $\text{C}_{11}$ ); 153,73 ( $\text{C}_4$ ) ppm.

4.8                    5,6-DIHIIDROISOXAZOLO[4,5-d]PIRIDAZINA-4,7-DIONA  
(58)

4.8.1                Síntesis

4,5-Isoxazoldicarboxilato de dietilo<sup>60</sup>

A una disolución de 8,0 g (0,11 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 50 ml de agua se añaden 50 ml de etanol y 24,4 g (0,10 mol) de etoximetilenoalacetato de dietilo. A la disolución resultante se añade, en pequeñas porciones, bicarbonato sódico (0,054 moles). Se deja agitando a temperatura ambiente hasta el día siguiente y entonces se elimina el etanol por destilación a vacío. Se añaden 70 ml de agua y se extrae con éter. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se destila a vacío obteniéndose un líquido amarillo viscoso (50 %, p.eb. = 98-102 °C/0,3 mm de Hg).

IR (Nujol):  $\gamma_{\text{max}}$  = 3000, 1745 (CO), 1615, 1475, 1380, 1275, 1200, 1080, 1020, 940, 855, 765  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,37 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,43 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,33 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,43 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 8,48 (s, 1H,  $\text{H}_3$ ) ppm.

Dihidrazida del ácido 4,5-isoxazoldicarboxílico<sup>50</sup>

Se agita una mezcla de 10 g (0,05 moles) del 4,5-isoxazoldicarboxilato de dietilo en metanol con 7,5 g (0,15 moles) de hidrato de hidrazina a temperatura ambiente

durante 24 h. Se obtiene un 43 % (3,73 g) de un sólido amarillo

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3300, 1665 (CO) 1605, 1545, 1415, 1275, 1140, 975, 845, 745  $\text{cm}^{-1}$ .

Una mezcla de 3,73 g (0,02 moles) de la dihidrazida del ácido 4,5-isoxazoldicarboxílico y 20 ml de hidrato de hidrazina se calienta a reflujo hasta que el sólido se disuelve (8 h). La disolución se concentra a presión reducida para eliminar el exceso de hidrato de hidrazina. El sólido obtenido se trata con agua hirviendo y la disolución se acidifica con HCl diluido. Al enfriar precipita 2,47 g de un sólido de color marrón, que no se ha podido identificar.

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3420, 3230, 2960, 1715, 1685, 1610, 1530, 1415, 1210, 1100, 950, 730,  $\text{cm}^{-1}$ .

4.9                    3-FENIL-5,6-DIHIIDROISOXAZOLO[4,5-d]PIRIDAZINA-4,7-DIONA (52)

4.9.1                Síntesis

3-Fenil-4,5-isoxazoldicarboxilato de dimetilo<sup>67</sup>

Se disuelven 40,0 g (0,28 moles) de acetilendicarboxilato de dimetilo y 40,0 g (0,26 moles) de cloruro de benzhidroximoilo<sup>67</sup> en 160 ml de éter anhidro a -5 °C y se añaden, gota a gota, 40,0 g (0,40 moles) de trietilamina con agitación vigorosa. Se filtra el clorhidrato de trietilamina formado y se lava con éter. El filtrado se seca sobre sulfato sodico anhidro y se obtiene un aceite que posteriormente cristaliza (72 %).

P.f.:                62-63 °C.

IR (KBr):         $\nu_{\text{max}}$  = 2950, 1730(CO), 1445, 1300, 1225, 1065, 920, 790, 715, 696  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):     $\delta$  = 3,92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,57 (m, 5H, Ph) ppm.

3-Fenil-5,6-dihidroisoxazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona<sup>66</sup> (52)

Se disuelven 5,0 g (0.03 moles) del diéster anteriormente obtenido en 30 ml de etanol absoluto y se añaden 3,60 g de hidrato de hidrazina al 85 %. Se calienta durante 45 minutos. La disolución se concentra a la mitad, se deja enfriar

y se filtra. El sólido amarillo se trata con ácido clorhídrico 2N durante una hora en baño María. Se filtra en frío y se obtiene un 50 % de un sólido blanco que corresponde al compuesto 59. Al concentrar el filtrado etanólico a sequedad se obtiene como producto secundario la 3-fenil-5,5-dihidro-1H-pirazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona (60).

P.f.: > 200 °C (agua/dioxano).

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  = 3070, 1675 (CO), 1616 (CO), 1475, 1440, 1300, 1280, 1130, 1065, 970, 895, 820, 765  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.40 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{m,p}}$ ); 8.17 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{O}}$ ) ppm.

#### 4.9 Reacciones de cicloadición

##### 3-Fenil-7,8-dimetil-6,9-dihidroisoxazolo[4,5-d]-piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (59a)

A partir de cantidades equivalentes de 59, 2,3-dimetilbutadieno y tetraacetato de plomo se obtiene un 30 % de 59a.

P.f.: 172-176 °C (etanol).

#### Análisis ( $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ )

Calculado:	C-66,01	H-4,89	N-13,59
Encontrado:	C-65,76	H-5,10	N-13,42



IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3050, 2900, 1658(CO), 1570(CO), 1445, 1315, 1200, 915, 765, 720, 695  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,84 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 4,49 (s, 2H,  $\text{H}_6$ ); 4,55 (s, 2H,  $\text{H}_9$ ); 7,47 (m, 3H,  $\text{H}_{m,p}$ ); 8,17 (m, 2H,  $\text{H}_O$ ) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15,78 y 15,87 ( $\text{CH}_3$ ); 47,85 ( $\text{C}_6$ ); 47,93 ( $\text{C}_9$ ); 114,90 ( $\text{C}_{3a}$ ); 121,54 ( $\text{C}_8$ ); 122,28 ( $\text{C}_7$ ); 125,73 ( $\text{C}_1$ ); 128,44 ( $\text{C}_O$ ); 129,23 ( $\text{C}_m$ ); 131,03 ( $\text{C}_p$ ); 147,40 ( $\text{C}_{11}$ ); 152,76 ( $\text{C}_4$ ); 160,60 ( $\text{C}_3$ ); 161,80 ( $\text{C}_{11a}$ ) ppm.

3-Fenil-7-metil-6,9-dihidroisoxazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (59b) y 3-fenil-8-metil-6,9-dihidroisoxazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (59b')

En la reacción de cantidades equivalentes de 59, isopreno y tetraacetato de plomo se obtiene la mezcla de regioisómeros 59b y 59b', no separables por los métodos habituales, con un 93 % de rendimiento.

P.f.: 168-170 °C (mezcla de isómeros, etanol).

**Análisis** ( $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ )

Calculado:	C-65,08	H-4,44	N-14,23
Encontrado:	C-64,80	H-4,50	N-14,24

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3045, 2905, 1640(CO), 1445, 1315, 1187, 910, 760, 720, 695  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,91 (s, CH<sub>3</sub>); 4,50/4,57 (s, H<sub>6</sub>/H<sub>9</sub>); 4,65/4,58 (m, H<sub>9</sub>/H<sub>6</sub>); 5,79 (m, H-C=C); 7,53 (m, H<sub>m,p</sub>); 8,24 (H<sub>o</sub>) ppm.

**3-Fenil-9-metil-6,9-dihidroisoxazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (59c')**

Por reacción de cantidades equivalentes de 59, 1,3-pentadieno y tetraacetato de plomo se obtiene un 82 % del compuesto 59c'.

P.f.: 138-142 °C (etanol).

Análisis (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>)

Calculado:	C-65,08	H-4,44	N-14,23
Encontrado:	C-65,15	H-4,47	N-14,26

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3080, 1655 (CO), 1600, 1460, 1325, 1225, 1200, 1160, 915, 775, 730, 700 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,40 (d, 3H, CH<sub>3</sub>-CH); 4,36 (d, 1H, H<sub>a</sub>); 4,80 (d, 1H, H<sub>e</sub>); 5,52 (m, 1H, CH-CH<sub>3</sub>); 6,01 (dt, 1H, H<sub>7</sub>); 6,09 (dm, 1H, H<sub>8</sub>); 7,55 (m, 3H, H<sub>m,p</sub>); 8,30 (m, 2H, H<sub>o</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ = 18,93 (CH<sub>3</sub>); 45,36 (CH<sub>2</sub>-N); 50,71 (CH-N); 114,78 (C<sub>3a</sub>); 119,59 (C<sub>7</sub>); 125,69 (C<sub>1</sub>); 125,91 (C<sub>8</sub>); 128,54 (C<sub>o</sub>); 129,23 (C<sub>m</sub>); ~~131,14~~ (C<sub>p</sub>); 148,15 (C<sub>11</sub>); 154,92 (C<sub>4</sub>); 160,63 (C<sub>3</sub>); 162,15 (C<sub>11a</sub>) ppm.

3-Fenil-7,9-dimetil-6,9-dihidroisoxazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (59d) y 3-fenil-6,8-dimetil-6,9-dihidroisoxazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (59d')

En la reacción de cantidades equivalentes de 59, 2-metil-1,3-pentadieno y tetraacetato de plomo se obtiene un 90 % de la mezcla de regioisómeros 59d y 59d', no separables por los métodos habituales.

P.t.: 126-128 °C (mezcla de isómeros, etanol).

Análisis ( $C_{17}H_{15}N_3O_3$ )

Calculado:	C-66,01	H-4,89	N-13,58
Encontrado:	C-65,67	H-4,95	N-13,26

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 1655 (CO), 1445, 1320, 1180, 895, 760, 725  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1,36/1,31 (d,  $CH_3$ -CH); 1,87 (s,  $CH_3$ -C=); 4,28/4,36 (d,  $H_a$ ); 4,63/4,69 (d,  $H_b$ ); 5,49 (m, CH- $CH_3$ ); 5,77 (m, H-C=C); 7,50 (m,  $H_{m,p}$ ); 8,25 (m,  $H_o$ ) ppm.

$^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 19,17 ( $CH_3$ - $C_8$ ); 19,72 ( $CH_3$ - $C_7$ ); 48,38 ( $C_6$ ); 50,69 ( $C_9$ ); 114,76 ( $C_{3a}$ ); 120,35 ( $C_8$ ); 125,64 ( $C_i$ ); 127,17 ( $C_7$ ); 128,44 ( $C_o$ ); 129,16 ( $C_m$ ); 131,06 ( $C_p$ ); 147,23 ( $C_{11}$ ); 154,39 ( $C_4$ ); 160,52 ( $C_3$ ); 162,06 ( $C_{11a}$ ) ppm.

3-Penil-6,9-dimetil-6,9-dihidroisoxazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (**59e**)

A partir de cantidades equivalentes de **59**, 2,4-hexadieno y tetraacetato de plomo se obtiene 46 % de **59e**.

P.f.: 136-138 °C (etanol).

Analisis (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)

Calculado:	C-66,01	H-4,89	N-13,58
Encontrado:	C-66,02	H-4,98	N-13,64

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3060, 1645(CO), 1445, 1315, 1190, 1150, 915, 720 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,57 (d, 3H, CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); 1,61 (d, 3H, CH<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>); 5,37 (m, 1H, H<sub>9</sub>); 5,44 (m, 1H, H<sub>6</sub>); 6,11 (m, 2H, H-C=); 7,55 (m, 3H, H<sub>m,p</sub>); 8,28 (m, 2H, H<sub>o</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 21,26 y 21,47 (CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y CH<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>); 51,04 y 51,17 (C<sub>6</sub> y C<sub>9</sub>); 114,91 (C<sub>3a</sub>); 125,55 y 126,39 (C<sub>7</sub> y C<sub>8</sub>); 125,88 (C<sub>i</sub>); 128,50 (C<sub>o</sub>); 129,31 (C<sub>m</sub>); 131,01 (C<sub>p</sub>); 146,98 (C<sub>11</sub>); 152,19 (C<sub>4</sub>); 160,71 (C<sub>3</sub>); 161,63 (C<sub>11a</sub>) ppm.

#### 4.9.3 Tratamiento de aductos en medio ácido

3-Fenil-7,8-dimetil-8,9-dihidroisoxazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (59a (I)) y 3-fenil-7,8-dimetil-6,7-dihidroisoxazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (59a (II)).

En la reacción de 1 g de 59a con 5 ml de ácido sulfúrico concentrado se obtiene la mezcla de los dos compuestos isomerizados. Ambos no han podido ser separados por los métodos habituales.

P.f.: 158-162 °C (mezcla de isómeros, etanol).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3085, 1650(CO), 1450, 1320, 1275, 1215, 920, 760, 720, 695  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,19 (d, CH<sub>3</sub>-CH); 1,88/1,91 (d, CH<sub>3</sub>-C=); 2,52 (m, CH-CH<sub>3</sub>); 4,05/3,95 (dd, H<sub>a</sub>); 4,42/4,45 (dd, H<sub>e</sub>); 7,27/7,30 (m, H-C=C); 7,46 (m, H<sub>m,p</sub>); 8,21 (m, H<sub>o</sub>) ppm.

3-Fenil-7-metil-8,9-dihidroisoxazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (59b (I)) y 3-fenil-8-metil-6,7-dihidroisoxazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (59b (II)).

En la reacción de 1 g de la mezcla de regioisómeros 59b y 59b' con 5 ml de ácido sulfúrico concentrado se obtienen los dos compuestos isomerizados. Ambos no han podido ser separados por los métodos habituales.

P.f.: 160-162 °C (mezcla de isómeros, etanol).

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  = 3090, 3050, 2900, 1650 (CO), 1575, 1455, 1320, 1215, 910, 760, 720, 694  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,90/1,94 (d,  $\text{CH}_3$ ); 2,41 (t,  $\text{CH}_2\text{-C=}$ ); 4,37/4,32 (t,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ); 7,36/7,39 (m,  $\text{H-C=C}$ ); 7,50 (m,  $\text{H}_{\text{m,p}}$ ); 8,20 (m,  $\text{H}_\text{O}$ ) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20,30 ( $\text{CH}_3$ ); 26,18/122,05 ( $\text{C}_2$ ); 40,89/115,64 ( $\text{C}_9$ ); 114,50 ( $\text{C}_{3\text{d}}$ ); 116,01/40,59 ( $\text{C}_6$ ); 119,00/26,62 ( $\text{C}_7$ ); 125,71 ( $\text{C}_1$ ); 128,54 ( $\text{C}_8$ ); 129,31 ( $\text{C}_{\text{m}}$ ); 131,16 ( $\text{C}_p$ ); 146,94/144,94 ( $\text{C}_{11}$ ); 149,77/152,38 ( $\text{C}_4$ ); 160,91 ( $\text{C}_3$ ); 161,80 ( $\text{C}_{11\text{d}}$ ) ppm.

3-Fenil-7,9-dimetil-8,9-dihidroisoxazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (**59d** (I)) y 3-fenil-6,8-dimetil-6,7-dihidroisoxazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (**59d** (II))

En la reacción de 1 g de la mezcla de aductos regioisómeros **59d** y **59d'** con 5 ml de ácido sulfúrico concentrado se obtienen los compuestos isomerizados. Ambos no han podido ser separados por los métodos habituales.

P.f.: 138-148 °C (mezcla de isómeros, etanol).

IR (KBr):  $\nu_{\max} = 1655$  (CO), 1445, 1425, 1310, 1200, 905, 760, 720, 695  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,34/1,28$  (d,  $\text{CH}_3\text{-CH}$ ); 1,90/1,94 (d,  $\text{CH}_3\text{-C=}$ ); 2,10 (d,  $\text{H}_a$ ); 2,75 (dd,  $\text{H}_e$ ); 5,60 (m,  $\text{CH-CH}_3$ ); 7,37/7,40 (m,  $\text{H-C=C}$ ); 7,53 (m,  $\text{H}_{m,p}$ ); 8,23 (m,  $\text{H}_o$ ) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17,82/17,49$  ( $\text{CH}_3\text{-CH}$ ); 20,52 ( $\text{CH}_3\text{-C=}$ ); 31,95/119,43 ( $\text{C}_8$ ); 46,48/114,58 ( $\text{C}_9$ ); 114,68 ( $\text{C}_{3a}$ ); 114,90/46,40 ( $\text{C}_6$ ); 116,36/32,32 ( $\text{C}_7$ ); 125,65 ( $\text{C}_i$ ); 128,47 ( $\text{C}_o$ ); 129,26 ( $\text{C}_m$ ); 131,09 ( $\text{C}_p$ ); 146,52/145,00 ( $\text{C}_{11}$ ); 150,29/151,96 ( $\text{C}_4$ ); 160,81 ( $\text{C}_3$ ); 161,70 ( $\text{C}_{11a}$ ) ppm.

## 4.10 5,6-DIHIROOXAZOLO[4,5-d]PIRIDAZINA-4,7-DIONA (61)

4.10.1 SíntesisDihidroxifumarato de dimetilo<sup>69</sup>

A través de 14,81 g (0,1 mol) del ácido dihidroxifumárico en 60 ml de metanol a 0 °C se pasa una corriente de cloruro de hidrógeno hasta saturación y se añaden 80 ml de metanol. Se deja estar a temperatura ambiente durante diez días y entonces se filtra el precipitado formado. Los cristales incoloros se lavan con metanol y acetona (77 %, p.f.= 163-169°C).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3180, 2970, 1675 (CO), 1445, 1400, 1255, 1025, 855, 775, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 3,65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 9,05 (sa, 2H, OH) ppm.

4,5-Oxazoldicarboxilato de dimetilo<sup>68</sup>

En un matraz de un litro y de tres bocas provisto de termómetro y entrada y salida de gases se ponen 15 ml de formamida y se añaden, rápidamente y con agitación vigorosa, 8,8 g (0,05 moles) del dihidroxifumarato de dimetilo. Se pasa una corriente de cloruro de hidrógeno de manera que en 15 minutos la temperatura aumente a 110 °C (a 100 °C precipita hidróxido amónico y se libera monóxido de carbono). La mezcla de reacción se mantiene a 110 °C durante quince minutos y



después se deja enfriar. La disolución amarilla clara resultante se mezcla con 40 g de agua y hielo. Se extrae con cloroformo y se rota. Se obtienen 6,66 g de un sólido amarillo, que corresponde al diéster, (72 %, p.f. = 73-75 °C).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3130, 1750 (CO), 1605, 1505, 1440, 1340, 1310, 1210, 1150, 1060, 735, 830, 765  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3,90 (sa, 6H, CH<sub>3</sub>); 7,90 (sa, 1H, H<sub>2</sub>) ppm.

#### Dihidrazida del ácido 4,5-oxazoldicarboxílico<sup>50</sup>

Se agita una mezcla de 0,01 mol (1,85 g) del 4,5-oxazoldicarboxilato de dimetilo en metanol con 0,03 moles de hidrato de hidrazina durante 24 h. El sólido amarillo obtenido se filtra (92 %).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3300, 1670, 1600, 1540, 1270, 1140, 1075, 970, 845, 735, 640  $\text{cm}^{-1}$ .

Una mezcla de 0,925 g (0,005 moles) de la dihidrazida del ácido 4,5-oxazoldicarboxílico y 5 ml de hidrato de hidrazina se calienta a reflujo hasta que el sólido se disuelve (8 h). La disolución se evapora a presión reducida para eliminar el exceso de hidrato de hidrazina. El sólido obtenido se trata con agua hirviendo y la disolución se acidifica con HCl diluido. Al enfriar precipita un sólido de color marrón, que no se ha podido identificar.

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  = 3290, 3130, 1690, 1650, 1625, 1485, 1265,  
1200, 1080, 995, 905, 815, 760, 710  $\text{cm}^{-1}$ .

4.11 2-FENIL-5,6-DIHIIDROOXAZOLO[4,5-d]PIRIDAZINA-  
-4,7-DIONA (62)

4.11.1 Síntesis

La síntesis de 62 se ha llevado a cabo en cinco pasos:

Clorhidrato del bencimidato de metilo<sup>72</sup>

A través de una disolución fría de benzonitrilo (51,5 g, 0,50 moles) en metanol absoluto (0,50 moles), se pasa una corriente de cloruro de hidrógeno seco hasta que se forma un sólido blanco. Se deja la mezcla reaccionante durante 48 h a temperatura ambiente. Se filtra y se obtienen 68,8 g (80 %) del clorhidrato de bencimidato de metilo.

[Metoxi(fenilmetiliden)aminolacetato de etilo]<sup>71</sup>

Se suspenden 68,8 g (0,40 moles) de clorhidrato del bencimidato de metilo en 270 ml de éter dietílico a 5 °C y con agitación mecánica se trata con carbonato potásico (55,28 g, 0,40 moles) disuelto en 38 ml de agua durante 10 minutos. Se separa la fase orgánica y se añade a una disolución del clorhidrato de glicinato de etilo (55,8 g, 0,40 moles) en agua (23 ml). La mezcla se agita a 35 °C durante hora y media y la fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentra a vacío. El residuo se destila para dar 26,53 g del compuesto deseado (30 %, p.eb. = 103-105 °C/0,11 mm de Hg) y 37,24 g de bencimidato de metilo (p.eb. = 45-50 °C/

0,06 mm de Hg).

**IR** (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 2980, 2940, 1965, 1890, 1740 (C=O), 1660 (C=N), 1600, 1490, 1440, 1370, 1345, 1280, 1180, 1175, 1130, 1025, 920, 865, 765, 700, 660  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-RMN** ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,25 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,88 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,07 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,15 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,33 (s, 5H, Ph) ppm.

### 2-Fenil-4,5-oxazoldicarboxilato de dietilo<sup>71</sup>

Se disuelven 2,76 g de sodio (0,12 mol) en etanol absoluto (15 ml) y éter anhidro (50 ml) y se enfria a  $-10^\circ\text{C}$ . Se añade mas éter (250 ml) y a continuación una mezcla de 26,52 g de [(metoxi(fenilmetiliden)amino)acetato de etilo (0,12 moles) y 17,53 g de oxalato de dietilo (0,12 moles) en éter (80 ml). Después de 13 h a  $0^\circ\text{C}$  el éter se elimina a vacío y se añade ácido acético hirviendo (65 ml). Se enfria la mezcla, se añaden 380 ml de agua y se neutraliza con una disolución acuosa saturada de carbonato sódico (450 ml). El compuesto se extrae con cloroformo y se seca primero sobre sulfato sódico anhidro y luego sobre sulfato magnésico anhidro. Se elimina el cloroformo a vacío y se obtiene un aceite de color rojo que cristaliza lentamente. (14,22 g, 41 %, p.f. =  $54-58^\circ\text{C}$ ).

**IR** (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 3420, 3150, 2970, 1740, 1665, 1595, 1575, 1445, 1360, 1270, 1180, 1070, 870, 775, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,37$  (t, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 4,10 (c, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 7,00 (m, 5H, Ph) ppm.

Dihidrazida del ácido 2-fenil-4,5-oxazolidicarboxílico<sup>50</sup>

Se mezclan 0,03 moles del diéster y 0,09 moles de hidrato de hidrazina en 50 ml de metanol. Se deja a temperatura ambiente durante 24 h. Se obtiene un 51 % de la dihidrazida.

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}} = 3280, 1650, 1585, 1550, 1510, 1450, 1365, 1200, 1125, 1065, 1025, 970, 830, 775, 700 \text{ cm}^{-1}$

2-Fenil-5,6-dihidrooxazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona<sup>50</sup>

Se disuelve 0,01 mol de la dihidrazida en la mínima cantidad de ácido acético y se calienta a reflujo durante seis horas. Al concentrar a vacío se obtiene un 69 % de 62.

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}} = 3240, 1690, 1585, 1545, 1545, 1470, 1450, 1310, 1220, 1105, 1070, 915, 800, 715, 685 \text{ cm}^{-1}$ .

#### 4.11.2 Reacciones de cicloadición

##### 2-Fenil-7,8-dimetil-6,9-dihidrooxazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (**62a**)

A partir de cantidades equivalentes de **62**, 2,3-dimetilbutadieno y tetraacetato de plomo se obtiene un 30 % del compuesto **62a**.

P.f.: 200-204 °C (etanol).

Análisis ( $C_{17}H_{15}N_3O_3$ )

Calculado: C-66,01 H-4,89 N-13,58

Encontrado: C-65,51 H-4,90 N-13,29

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3090, 1660(CO), 1550, 1510, 1460, 1410, 1300, 1260, 1230, 1200, 1105, 780, 720  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,85 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 4,56 (s, 2H,  $\text{H}_6$ ); 4,58 (s, 2H,  $\text{H}_9$ ); 7,55 (m 3H,  $\text{H}_{m,p}$ ); 8,31 (m, 2H,  $\text{H}_O$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15,86 ( $\text{CH}_3$ ); 48,04 y 48,15 ( $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_9$ ); 121,73 y 122,22 ( $\text{C}_7$ ,  $\text{C}_8$ ); 125,07 ( $\text{C}_1$ ); 128,11 ( $\text{C}_O$ ); 129,03 ( $\text{C}_m$ ); 132,76 ( $\text{C}_p$ ); 139,02 ( $\text{C}_{3a}$ ); 145,40 ( $\text{C}_{11a}$ ); 149,17 ( $\text{C}_{11}$ ); 153,17 ( $\text{C}_4$ ); 166,33 ( $\text{C}_2$ ) ppm.

2-Fenil-7-metil-6,9-dihidrooxazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (62b) y 2-Fenil-8-metil-6,9-dihidrooxazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (62b')

En la reacción de cantidades equivalentes de 62, isopreno y tetraacetato de plomo se obtiene un 69 % de la mezcla de los dos aductos regioisómeros 62b y 62b', no separables por los métodos habituales.

P.f.: 165-170 °C (mezcla de isómeros, etanol).

Análisis ( $C_{16}H_{13}N_3O_3$ )

Calculado:	C-65,08	H-4,44	N-14,23
Encontrado:	C-64,56	H-4,41	N-13,75

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 1660 (CO), 1610, 1585, 1455, 1370, 1335, 1195, 1135, 1075, 785, 705  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,92 (s,  $\text{CH}_3$ ); 4,56/4,58 (s,  $\text{H}_8/\text{H}_9$ ); 4,66 (m,  $\text{H}_9/\text{H}_8$ ); 5,20 (m, 1H,  $\text{H-C=C}$ ); 7,58 (m,  $\text{H}_{m,p}$ ); 8,31 (m,  $\text{H}_o$ ) ppm.

2-Fenil-6-metil-6,9-dihidrooxazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (62c) y 2-fenil-9-metil-6,9-dihidrooxazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (62c')

Por reacción de cantidades equivalentes de 62, 1,3-pentadieno y tetraacetato de plomo se obtiene un 60 % de la mezcla de aductos regioisómeros 62c y 62c', no separables por los métodos habituales.

P.f.: 190-194 ° C (mezcla de isómeros, etanol).

Análisis ( $C_{16}H_{13}N_3O_2$ )

Calculado: C-65,08 H-4,44 N-14,21

Encontrado: C-64,79 H-4,46 N-13,69

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 1665 (CO), 1620, 1565, 1460, 1410, 1365, 1210, 1140, 1020, 935, 800, 715  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,33/1,34 (d,  $\text{CH}_3\text{-CH}$ ); 4,42 (dm,  $\text{H}_a$ ); 4,89 (dm,  $\text{H}_b$ ); 5,56 (m,  $\text{CH-CH}_2$ ); 6,02 (m,  $\text{H-C=C}$ ); 6,10 (m,  $\text{H-C=C}$ ); 7,55 (m,  $\text{H}_{m,p}$ ); 8,35 (m,  $\text{H}_o$ ) ppm.

#### 4.11.3 Tratamiento de aductos en medio ácido

2-Fenil-7,8-dimetil-8,9-dihidrooxazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (62a (I)) y 2-fenil-7,8-dimetil-6,7-dihidrooxazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (62a (II))

En la reacción de 1 g de 62a con 5 ml de ácido sulfúrico concentrado se obtienen los correspondientes derivados isomerizados. Ambos no han podido ser separados por los métodos habituales.



P.f.: 182-188 °C (mezcla de isómeros, etanol).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 1680 (CO), 1560, 1450, 1370, 1270, 1235, 1200, 1025, 800, 710  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,19 (d, CH<sub>3</sub>-CH); 1,89/1,90 (d, CH<sub>3</sub>-C=); 2,52 (m, CH-CH<sub>3</sub>); 4,06/4,10 (dd, H<sub>a</sub>); 4,42/4,41 (dd, H<sub>e</sub>); 7,39/7,34 (m, H-C=C); 7,55 (m, H<sub>m,p</sub>); 8,30 (m, H<sub>O</sub>) ppm.

2-Fenil-7-metil-8,9-dihidrooxazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (62b (I)) y 2-fenil-8-metil-6,7-dihidrooxazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (62b (II))

En la reacción de 1 g de la mezcla de aductos regioisómeros 62b y 62b' con 5 ml de ácido sulfúrico concentrado se obtiene la mezcla de isómeros correspondientes. Ambos no han podido ser separados por los métodos habituales.

P.f.: 182-190 °C (mezcla de isómeros, etanol).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 2940, 1680 (CO), 1610, 1595, 1365, 1270, 1210, 1145, 1025, 930, 845, 800, 735, 715  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,92/1,93 (d, CH<sub>3</sub>-C=); 2,41 (t, CH<sub>2</sub>-C=); 4,37/4,40 (t, CH<sub>2</sub>-N); 7,46/7,40 (m, H-C=C); 7,56 (m, H<sub>m,p</sub>); 8,30 (m, H<sub>O</sub>) ppm.

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20,05/20,13 ( $\text{CH}_3$ ); 26,28/120,34 ( $\text{C}_8$ ); 40,72/115,66 ( $\text{C}_9$ ); 116,05/40,72 ( $\text{C}_6$ ); 119,34/26,36 ( $\text{C}_7$ ); 124,77 ( $\text{C}_1$ ); 127,92 ( $\text{C}_O$ ); 128,91 ( $\text{C}_m$ ); 132,69 ( $\text{C}_p$ ); 138,71/138,91 ( $\text{C}_{3a}$ ); 145,17 ( $\text{C}_{11a}$ ); 148,25/144,84 ( $\text{C}_{11}$ ); 149,85/152,24 ( $\text{C}_4$ ); 166,21 ( $\text{C}_2$ ) ppm.

4.12            **3-FENIL-5,6-DIHIIDROISOTIAZOLO[4,5-d]PIRIDAZI-  
NA-4,7-DIONA (64)**

4.12.1        **Síntesis:**

**5-Fenil-1,3,4-oxatiazol-2-ona**<sup>74</sup>

Se calientan a 100 °C durante dos horas y media 0,1 mol de benzamida y 0,125 moles de cloruro de clorocarbonil-sulfenilo en 200 ml de tolueno. Se concentra la disolución a vacío, obteniéndose un 87 % del compuesto 65.

P.f.:            64-67 °C (hexano).

IR (KBr):       $\nu_{\text{max}}$  = 1980, 1880, 1760(CO), 1610, 1580, 1510, 1465, 1340, 1310, 1090, 1000, 905, 790, 710  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7,49 (m, 3H, H<sub>m,p</sub>); 7,96 (m, 2H, H<sub>o</sub>) ppm.

**3-Fenil-4,5-isotiazoldicarboxilato de dimetilo**<sup>74</sup>

Una disolución de 0,10 mol de 5-fenil-1,3,4-oxatiazol-2-ona y 0,20 moles de acetilendicarboxilato de dimetilo en 60 ml de clorobenceno se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 11 h. El disolvente y el exceso de acetilendicarboxilato de dimetilo se eliminan a vacío. Se recristaliza el residuo de metanol frío, obteniéndose un 52 % de 66.

P.f.: 71-72 °C (metanol).

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  = 2950, 1725(CO), 1530, 1425, 1400, 1245, 1150, 1085, 1000, 960, 780, 720, 690  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3,91 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,94 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,43 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{m,p}}$ ); 7,69 (m, 2H,  $\text{H}_\text{O}$ ) ppm.

3-Fenil-5,6-dihidroisotiazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona (64)

Se disuelven 5,0 g (0,02 moles) del diéster anteriormente obtenido en 30 ml de etanol absoluto y se añaden 3,6 g (0,07 moles) de hidrato de hidrazina al 85 %. Se calienta durante 45 minutos. La disolución se concentra a la mitad, se deja enfriar y se filtra. Se obtiene un sólido amarillo el cual se trata con ácido clorhídrico 2N durante una hora en baño María. Al enfriar se obtiene un sólido blanco (88 %) que se separa por filtración.

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  = 2885, 1685 (CO), 1630 (CO), 1585, 1510, 1270, 1085, 970, 880, 830, 750, 710, 690, 610  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7,49 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{m,p}}$ ); 7,94 (m, 2H,  $\text{H}_\text{O}$ ) ppm.

4.12.2 Reacciones de cicloadición

3-Fenil-7,8-dimetil-6,9-dihidroisotiazolo[4,5-d]-piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (64a)

A partir de cantidades equivalentes de 64, 2,3-dimetilbutadieno y tetraacetato de plomo se obtiene un 38 % de 64a.

P.f.: 156-158 °C (etanol).

Análisis ( $C_{17}H_{15}N_3O_2S$ )

Calculado: C-62,75 H-4,65 N-12,91

Encontrado: C-62,28 H-4,59 N-12,66

IR (KBr):  $\nu_{max}$  = 2910, 1640 (CO); 1520, 1450, 1300, 1245, 1135, 1015, 855, 750, 715, 685  $cm^{-1}$

$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1,81 (s, 3H,  $CH_3$ ); 1,84 (s, 3H,  $CH_3$ ); 4,46 (s, 2H,  $H_6$ ); 4,52 (s, 2H,  $H_9$ ); 7,47 (m, 3H,  $H_{m,p}$ ); 7,87 (m, 2H,  $H_o$ ) ppm.

$^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 15,74 y 15,85 ( $CH_3$ ); 47,86 y 47,80 ( $C_6$ ,  $C_9$ ); 121,23 y 122,06 ( $C_7$ ,  $C_8$ ); 127,72 ( $C_o$ ); 128,34 ( $C_{3a}$ ); 129,54 ( $C_m$ ); 129,78 ( $C_p$ ); 133,44 ( $C_i$ ); 151,21 ( $C_{11}$ ); 153,17 ( $C_4$ ); 160,31 ( $C_{11a}$ ); 168,72 ( $C_3$ ) ppm.

3-Fenil-7-metil-6,9-dihidroisotiazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (64b) y 3-fenil-8-metil-6,9-dihidroisotiazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (64b')

Por reacción de cantidades equivalentes de 64, isopreno y tetraacetato de plomo se obtiene un 41 % de la mezcla de aductos regioisómeros 64b y 64b', no separables por los métodos habituales.

P.f.: 149-151 °C (mezcla de isómeros, etanol).

**Análisis** ( $C_{16}H_{13}N_3O_2$ )

Calculado: C-61,72 H-4,21 N-13,50

Encontrado: C-61,45 H-4,18 N-13,27

IR (KBr):  $\nu_{\max} = 1635$  (CO), 1520, 1445, 1425, 1300, 1230, 1135, 1070, 745, 765, 680  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,91/1,88$  (s,  $\text{CH}_3$ ); 4,45/4,52 (s,  $\text{H}_6/\text{H}_9$ ); 4,61/4,52 (m,  $\text{H}_9/\text{H}_6$ ); 5,76 (m,  $\text{H-C=C}$ ); 7,48 (m,  $\text{H}_{m,p}$ ); 7,88 (m,  $\text{H}_o$ ) ppm.

**3-Fenil-9-metil-6,9-dihidroisotiazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (64c')**

En la reacción de cantidades equivalentes de 64, 1,3-pentadieno y tetraacetato de plomo se obtiene un 82 % del compuesto 64c'.

P.f.: 105-108 °C (etanol).

**Análisis** ( $C_{16}H_{13}N_3O_2S$ )

Calculado:	C-61,72	H-4,21	N-13,50
Encontrado:	C-61,13	H-4,11	N-13,08

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 1625 (CO), 1510, 1420, 1295, 1230, 1115, 1035, 845, 745, 715, 685  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,40 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,26 (d, 1H,  $\text{H}_a$ ); 4,79 (d, 1H,  $\text{H}_b$ ); 5,48 (m, 1H,  $\text{CH-CH}_3$ ); 5,98 (dt, 1H,  $\text{H}_7$ ); 6,07 (dm, 1H,  $\text{H}_8$ ); 7,48 (m, 3H,  $\text{H}_{m,p}$ ); 7,88 (m, 2H,  $\text{H}_o$ ) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 18,93 ( $\text{CH}_3$ ); 45,25 ( $\text{C}_6$ ); 50,47 ( $\text{C}_9$ ); 119,68 ( $\text{C}_7$ ); 125,96 ( $\text{C}_8$ ); 127,82 ( $\text{C}_o$ ); 128,16 ( $\text{C}_{3a}$ ); 129,54 ( $\text{C}_m$ ); 129,94 ( $\text{C}_p$ ); 133,41 ( $\text{C}_i$ ); 152,00 ( $\text{C}_{11}$ ); 155,23 ( $\text{C}_4$ ); 161,08 ( $\text{C}_{11a}$ ); 168,78 ( $\text{C}_3$ ) ppm.

#### 4.12.3 Tratamiento de aductos en medio ácido

3-Fenil-7,8-dimetil-8,9-dihidroisotiazolo[4,5-d]-piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (**64a** (I)) y 3-fenil-7,8-dimetil-6,7-dihidroisotiazolo[4,5-d]-piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (**64a** (II))

En la reacción de 1 g de **64a** y 5 ml de ácido sulfúrico concentrado se obtiene la mezcla de isómeros correspondientes. Ambos no han podido ser separados por los métodos habituales.

P.f.: 118-125 °C (mezcla de isómeros, etanol)

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 1635 (CO), 1515, 1435, 1400, 1360, 1265, 1210, 1175, 1140, 1090, 1020, 855, 750, 710  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,86/1,90 (d,  $\text{CH}_3\text{-C=}$ ); 2,51 (m,  $\text{CH-CH}_3$ ); 4,03/3,94 (dd,  $\text{H}_a$ ); 4,39/4,38 (dd,  $\text{H}_b$ ); 7,28/7,26 (m,  $\text{H-C=C}$ ); 7,48 (m,  $\text{H}_{m,p}$ ); 7,88 (m,  $\text{H}_o$ ) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15,69 ( $\text{CH}_3\text{-CH}$ ); 18,38 ( $\text{CH}_3\text{-C=}$ ); 30,79/125,87 ( $\text{C}_8$ ); 47,00/114,65 ( $\text{C}_9$ ); 115,16/46,23 ( $\text{C}_6$ ); 123,22/31,20 ( $\text{C}_7$ ); 127,75 ( $\text{C}_o$ ); 128,20 ( $\text{C}_{3a}$ ); 129,58 ( $\text{C}_m$ ); 129,89 ( $\text{C}_p$ ); 133,47 ( $\text{C}_1$ ); 149,74/152,94 ( $\text{C}_4$ ); 150,96/147,94 ( $\text{C}_{11}$ ); 160,24 ( $\text{C}_{11a}$ ); 169,15/168,99 ( $\text{C}_3$ ) ppm.

3-Fenil-7-metil-8,9-dihidroisotiazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (**64b** (I)) y  
3-fenil-8-metil-6,7-dihidroisotiazolo[4,5-d]piridazino[1,2-a]piridazina-4,11-diona (**64b** (II))

En la reacción de 1 g de la mezcla de aductos regioisómeros **64b** y **64b'** y 5 ml de ácido sulfúrico concentrado se obtienen los isómeros correspondientes. Ambos no han podido ser separados por los métodos habituales.

P.f.: 183-185 °C (mezcla de isómeros, etanol).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 1635 (CO), 1520, 1430, 1405, 1355, 1270, 1190, 1140, 1040, 985, 750, 705, 695  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,88/1,91$  (d,  $\text{CH}_3\text{-C=}$ );  $2,39/2,38$  (t,  $\text{CH}_2\text{-C}$ );  $4,34/4,27$  (t,  $\text{CH}_2\text{-N}$ );  $7,36/7,33$  (m,  $\text{H-C=C}$ );  $7,48$  (m,  $\text{H}_{\text{m,p}}$ );  $7,84$  (m,  $\text{H}_\text{O}$ ) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 20,27/20,22$  ( $\text{CH}_3$ );  $26,09/121,31$  ( $\text{C}_8$ );  $40,63/115,46$  ( $\text{C}_9$ );  $115,98/40,16$  ( $\text{C}_6$ );  $118,68/26,60$  ( $\text{C}_7$ );  $127,67/127,64$  ( $\text{C}_\text{O}$ );  $128,00/128,10$  ( $\text{C}_{3\text{a}}$ );  $129,46/129,50$  ( $\text{C}_\text{m}$ );  $129,81$  ( $\text{C}_\text{p}$ );  $133,37$  ( $\text{C}_1$ );  $149,77/152,40$  ( $\text{C}_4$ );  $150,24/147,99$  ( $\text{C}_{11}$ );  $160,24/160,15$  ( $\text{C}_{11\text{a}}$ );  $169,00/168,88$  ( $\text{C}_3$ ) ppm.

## 4.13. 5,6-DIHIOTIAZOLO[4,5-d]PIRIDAZINA-4,7-DIONA (67)

4.13.1 Síntesis3-Bromo-2-oxobutanodioato de dietilo<sup>75</sup>

A una disolución de bromo (16,0 g, 0,10 mol) en cloroformo (100 ml) enfriada exteriormente con hielo se añade, con agitación, una suspensión de la sal sódica del oxalacetato de dietilo (21 g, 0,10 mol) en 60 ml de tetracloruro de carbono. Luego de 20 minutos, se filtran los sólidos y se lavan con tetracloruro de carbono. El filtrado se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Su destilación proporciona el compuesto deseado (12,5 g, p.eb. 100-105 °C/0,5 mm de Hg).

IR (Nujol):  $\nu_{\text{max}}$  = 3060, 1750, 1480, 1455, 1400, 1380, 1310, 1230, 1100, 1065, 1030, 905, 870, 795  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,30 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,38 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,25 (c, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,37 (c, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,41 (s, 1H, CH) ppm.

4,5-Tiazoldicarboxilato de dietilo<sup>75</sup>

Una disolución enfriada con hielo del 3-bromo-2-oxobutanodioato de dietilo (12,5 g, 0,05 moles) en éter (25 ml) se mezcla con una disolución etérea de 7,5 g (0,12 moles) de tioformamida<sup>76</sup>. Se deja estar durante 2 h a 25 °C. Se elimina el éter a vacío y el residuo se calienta a 100 °C durante 2 h. El producto aceitoso se disuelve en tetracloruro de carbono y se filtra. Las aguas madres se lavan con hidróxido amónico al

2 % y luego con agua. La destilación proporciona 7,5 g de 4,5-tiazoldicarboxilato de dietilo (70 %, p.eb. = 115-120 °C/ 0,3 mm de Hg).

IR (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 3080, 2980, 1730, 1520, 1400, 1370, 1330, 1270, 1180, 1085, 1025, 965, 855, 745  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,38 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,42 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,40 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,47 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 8,86 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ) ppm.

5,6-Dihidrotiazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona<sup>77</sup>  
(67)

Una mezcla de 0,5 g de 4,5-tiazoldicarboxilato de dietilo (0,022 moles) y de 3,5 g (0,07 moles) de hidrato de hidrazina en 20 ml de metanol se deja estar a temperatura ambiente durante 1h. A los 40 minutos aparece un sólido amarillo. La mezcla de reacción se concentra a la mitad y el sólido resultante recrystaliza de ácido acético (85 %, p.f. > 200 °C).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3030, 3160, 1670, 1540, 1450, 1280, 1215, 1080, 990, 870, 790  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.13.2 Reacciones de cicloadición

Se ha intentado oxidar la hidrazida 67 con tetraacetato de plomo en presencia de 2,3-dimetilbutadieno con resultados negativos, aislándose únicamente compuestos de polimerización.

4.14            2-PENIL-5,6-DIHIDROTHIAZOLO[4,5-d]PIRIDAZINA-4,7-  
-DIONA (68)

4.14.1        Síntesis

La síntesis de 68 se ha llevado a cabo en cuatro pasos:

3-Cloro-2-oxobutanodioato de dietilo<sup>78</sup>

Se añaden 122,5 g (1 mol) de cloroacetato de etilo gota a gota durante 3 h a una mezcla en agitación de 146,0 g (1 mol) de oxalato de dietilo, 67,0 g (1 mol) de etóxido sódico y 400 ml de éter anhidro a temperatura ambiente. Se deja estar durante 24 h y la sal sódica formada se disuelve en 200 ml de agua-hielo y se acidula al rojo Congo con ácido clorhídrico concentrado. La fase eterea se separa y la acuosa se extrae con 100 ml de éter. Se unen las fases orgánicas y se secan sobre sulfato sódico anhidro. El éter se elimina a vacío y se obtiene un 43 % del 3-cloro-2-oxo-butanodioato de dietilo como un líquido amarillo (p.eb. = 139- 142 °C/ 12 mm de Hg).

IR (Nujol):  $\bar{\nu}_{\text{max}}$  = 3470, 2990, 1735, 1665, 1615, 1465, 1455, 1370, 1250, 1190, 1060, 1020, 955, 895, 860, 830, 785, 745, 695  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,30 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,39 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,30 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,36 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 5,45 (s, 1H, H-C=C) ppm.

2-Fenil-4,5-tiazoldicarboxilato de dietilo<sup>70</sup>

A 55,63 g (0,25 moles) de 3-cloro-2-oxobutanodioato de dietilo se añaden 34,30 g (0,25 moles) de tiobenzamida y 150 ml de tolueno anhidro. Se calienta hasta que la tiobenzamida se disuelve y entonces se deja a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución se calienta entre 75-80 °C durante hora y media y se deja 24 h a temperatura ambiente. El sólido formado se derrite en un baño de agua caliente y se echa sobre agua-hielo. Se extrae con diclorometano y se lava primero con una disolución de carbonato sódico al 5 % y luego con una disolución saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El sólido obtenido se recrystaliza de metanol (63 %, p.f. = 93-94 °C).

IR (KBr):  $\text{max} = 2980, 1740, 1710, 1520, 1460, 1420, 1390, 1370, 1285, 1200, 1100, 1020, 840, 770, 690, 610 \text{ cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,37 \text{ (t, 3H, CH}_3\text{)}; 1,42 \text{ (t, 3H, CH}_3\text{)}; 4,38 \text{ (c, 2H, CH}_2\text{)}; 4,47 \text{ (c, 2H, CH}_2\text{)}; 7,46 \text{ (m, 3H, H}_{m,p}\text{)}; 7,98 \text{ (m, 2H, H}_o\text{) ppm}$ .

Dihidrazida del ácido 2-fenil-4,5-tiazoldicarboxílico<sup>50</sup>

Se agita una mezcla de 30,5 g (0,10 mol) del 2-fenil-4,5-tiazoldicarboxilato de dietilo en metanol con 15 g (0,30 moles) de hidrato de hidrazina a temperatura ambiente

durante 24 h. Se obtiene un 90 % de la dihidrazida como un sólido amarillo.

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  = 3280, 1735, 1710, 1640, 1510, 1420, 1295, 1200, 1095, 1020, 955, 770, 685, 635  $\text{cm}^{-1}$ .

2-Fenil-5,6-dihidrotiazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona<sup>50</sup> (**68**)

Se calientan a reflujo 0,09 moles de la dihidrazida con 10 ml de ácido acético durante 8 horas. Se obtiene un 65 % de un sólido blanco que corresponde al compuesto **68**.

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  = 3180, 3000, 1640 (CO), 1565, 1530, 1430, 1400, 1305, 1255, 1225, 1070, 925, 790, 765, 680, 635  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.14.2 Reacciones de cicloadición

2-Fenil-7,8-dimetil-6,9-dihidropiridazino[1,2-a]-tiazolo[4,5-d]piridazina-4,11-diona (**68a**)

A partir de cantidades equivalentes de **68**, 2,3-dimetilbutadieno y tetraacetato de plomo se obtiene un 85 % de **68a**.

P.f.: 223-226 °C (etanol).

**Análisis** ( $C_{17}H_{15}N_3O_2S$ )

Calculado:	C-62,75	H-4,65	N-12,91
Encontrado:	C-62,53	H-4,62	N-12,87

**IR** (KBr):  $\nu_{\max} = 1630$  (CO), 1460, 1430, 1410, 1300, 1220, 1180, 1040, 875, 760, 710, 685, 630  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,84$  (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 4,51 (s, 2H,  $\text{H}_9$ ); 4,56 (s, 2H,  $\text{H}_6$ ); 7,52 (m, 3H,  $\text{H}_{m,p}$ ); 8,11 (m, 2H,  $\text{H}_o$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16,00$  ( $\text{CH}_3$ ); 48,01 ( $\text{C}_6$  y  $\text{C}_9$ ); 121,34, 121,88 ( $\text{C}_7$ ,  $\text{C}_8$ ); 127,67 ( $\text{C}_o$ ); 129,06 ( $\text{C}_m$ ); 131,92 ( $\text{C}_i$ ); 132,09 ( $\text{C}_p$ ); 135,00 ( $\text{C}_{11a}$ ); 150,45 ( $\text{C}_{3a}$ ); 152,96, 152,99 ( $\text{C}_{11}$ ,  $\text{C}_4$ ); 175,00 ( $\text{C}_2$ ) ppm.

2-Fenil-7-metil-6,9-dihidropiridazino[1,2-a]tiazolo[4,5-d]piridazina-4,11-diona (**68b**) y 2-Fenil-8-metil-6,9-dihidropiridazino[1,2-a]tiazolo[4,5-d]piridazina-4,11-diona (**68b'**)

Por reacción de cantidades equivalentes de **68**, isopreno y tetraacetato de plomo se obtiene un 56 % de la mezcla de aductos regioisómeros **68b** y **68b'**, no separables por los métodos habituales.

P.f.: 172-175 °C (mezcla de isómeros, etanol).

Análisis ( $C_{16}H_{13}N_3O_2S$ )

Calculado: C-61,72 H-4,21 N-13,50

Encontrado: C-61,32 H-4,21 N-13,39

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 1635 (CO), 1435, 1410, 1350, 1300, 1225, 1175, 1070, 945, 770, 710, 685, 630  $\text{cm}^{-1}$ . $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,92 (s,  $\text{CH}_3$ ); 4,58/4,53 (s,  $\text{H}_6/\text{H}_9$ ); 4,62/4,67 (m,  $\text{H}_9/\text{H}_6$ ); 5,78 (m, H-C-C); 7,52 (m,  $\text{H}_{m,p}$ ); 8,17 (m,  $\text{H}_O$ ) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19,91 y 19,95 ( $\text{CH}_3$ ); 44,42, 47,63 y 47,69 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ); 114,58 y 115,12 (C-H); 119,65 (=C- $\text{CH}_3$ ); 127,60 ( $\text{C}_O$ ); 129,02 ( $\text{C}_m$ ); 131,69 ( $\text{C}_i$ ); 135,13 y 135,17 ( $\text{C}_{11a}$ ); 132,12 ( $\text{C}_p$ ); 150,30 ( $\text{C}_{3a}$ ); 153,27 ( $\text{C}_4$  y  $\text{C}_{11}$ ); 175,05 ( $\text{C}_2$ ) ppm.

2-Fenil-6-metil-6,9-dihidropiridazino[1,2-a]tiazolo[4,5-d]piridazina-4,11-diona (68c) y 2-Fenil-9-metil-6,9-dihidropiridazino[1,2-a]tiazolo[4,5-d]piridazina-4,11-diona (68c')

En la reacción de cantidades equivalentes de 68, 1,3-pentadieno y tetraacetato de plomo se obtiene un 67 % de la mezcla de aductos regioisómeros 68c y 68c', no separables por los métodos habituales.

P.f.: 154-157 °C (mezcla de isómeros, etanol).



Análisis (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S)

Calculado:	C-61,72	H-4,21	N-13,50
Encontrado:	C-61,09	H-4,21	N-13,40

IR (KBr):  $\max = 1635$  (CO), 1520, 1460, 1435, 1405, 1330, 1230, 1175, 1130, 1040, 765, 680, 630 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,36/1,37$  (d, CH<sub>3</sub>-CH); 4,37/4,40 (dm, H<sub>a</sub>); 4,86/4,92 (m, H<sub>e</sub>); 5,48/5,58 (m, CH-CH<sub>3</sub>); 5,99 (m, H-C=C); 6,08 (m, H-C=C); 7,45 (m, H<sub>m,p</sub>); 8,15 (m, H<sub>o</sub>) ppm.

#### 4.14.3 Tratamiento de aductos en medio ácido

2-Fenil-7,8-dimetil-8,9-dihidropiridazino[1,2-a]-tiazolo[4,5-d]piridazina-4,11-diona (68a (I)) y 2-Fenil-7,8-dimetil-6,7-dihidropiridazino[1,2-a]-tiazolo[4,5-d]piridazina-4,11-diona (68a (II))

En la reacción de 1 g de 68a con 5 ml de ácido sulfúrico concentrado se obtiene la mezcla de isómeros correspondientes, los cuales no han podido ser separados por los métodos habituales.

P.f.: 181-184 °C (mezcla de isómeros, etanol).

IR (KBr):  $\max = 1640$  (CO), 1510, 1455, 1435, 1415, 1305, 1265, 1195, 1170, 765, 705, 685, 630 cm<sup>-1</sup>.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,20 (d,  $\text{CH}_3\text{-CH}$ ); 1,92 (s,  $\text{CH}_3\text{-C=}$ ); 2,52 (m,  $\text{CH-CH}_3$ ); 4,06/4,11 (dd,  $\text{H}_a$ ); 4,41/4,45 (dd,  $\text{H}_e$ ); 7,40/7,29 (m,  $\text{H-C=C}$ ); 7,53 (m,  $\text{H}_{m,p}$ ); 8,13 (m,  $\text{H}_o$ ) ppm.

#### Tratamiento en medio ácido de 68b y 68b'

En la reacción de 1 g de la mezcla de aductos regioisómeros 68b y 68b' con 5 ml de ácido sulfúrico concentrado se obtienen los derivados isomerizados, los cuales se han podido separar por cromatografía de columna usando como eluyente tolueno/acetato de etilo 1:1. El compuesto con mayor  $R_f$  se ha identificado como:

2-Fenil-7-metil-8,9-dihidropiridazino[1,2-a]tiazolo[4,5-d]piridazina-4,11-diona (68b (I))

P.f.: 190,5-193 °C (etanol).

Rendimiento: 50 %

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  = 2920, 1640 (CO), 1460, 1435, 1415, 1325, 1295, 1220, 1200, 1055, 765, 710, 685, 640  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,92 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C=}$ ); 2,41 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C=}$ ); 4,36 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ); 7,48 (m, 1H,  $\text{H-C=}$ ); 7,55 (m, 3H,  $\text{H}_{m,p}$ ); 8,13 (m, 2H,  $\text{H}_o$ ) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20,22 ( $\text{CH}_3$ ); 26,48 ( $\text{CH}_2$ ); 41,01 ( $\text{C}_9$ ); 116,39 ( $\text{C}_6$ ); 119,27 ( $\text{C}_7$ ); 127,70 ( $\text{C}_o$ ); 129,13 ( $\text{C}_m$ ); 131,80 ( $\text{C}_i$ ); 132,22 ( $\text{C}_p$ ); 135,50 ( $\text{C}_{11a}$ ); 149,62 ( $\text{C}_4$ ); 150,10 ( $\text{C}_{3a}$ );

152,12 ( $C_{11}$ ); 175,18 ( $C_2$ ) ppm.

El compuesto con menor  $R_f$  se ha identificado como:

2-Fenil-8-metil-6,7-dihidropiridazino[1,2-a]tiazolo[4,5-d]piridazina-4,11-diona (**68b** (II))

P.f.: 205-208 °C (etanol).

Rendimiento: 50 %.

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  = 2920, 1640 (CO), 1435, 1410, 1365, 1315, 1265, 1195, 1050, 770, 685, 630  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,92 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C=}$ ); 2,41 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C=}$ ); 4,41 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ); 7,35 (m, 1H,  $\text{H-C=C}$ ); 7,50 (m, 3H,  $\text{H}_{m,p}$ ); 8,12 (m, 2H,  $\text{H}_o$ ) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20,22 ( $\text{CH}_3$ ); 26,53 ( $C_7$ ); 40,71 ( $C_6$ ); 115,92 ( $C_9$ ); 119,95 ( $C_8$ ); 127,66 ( $C_o$ ); 129,09 ( $C_m$ ); 131,77 ( $C_i$ ); 132,18 ( $C_p$ ); 134,97 ( $C_{11a}$ ); 149,57 ( $C_{11}$ ); 150,37 ( $C_{3a}$ ); 152,08 ( $C_4$ ); 175,03 ( $C_2$ ) ppm.

## 5. RESUMEN Y CONCLUSIONES

## 5. RESUMEN Y CONCLUSIONES

El presente trabajo se ha centrado en la síntesis de nuevas quinonas heterocíclicas que poseen un heterociclo pentagonal mono- o diheteroatómico condensado con un anillo de piridazina-3,6-diona con el fin de estudiar su reactividad frente a dienos simétrica y asimétricamente sustituidos y establecer la influencia del anillo pentagonal sobre las reacciones de cicloadición.

Los resultados obtenidos han permitido establecer las siguientes conclusiones:

1. Las quinonas objeto de estudio se han preparado "in situ" por oxidación de las correspondientes hidrazidas cíclicas.

2. Las hidrazidas que poseen un átomo de nitrógeno común a los dos anillos heterocíclicos: 2,3-dihidropirrólo-[1,2-d][1,2,4]triazina-1,4-diona (48) y 5,6-dihidropirazolo-[1,5-d][1,2,4]triazina-4,7-diona (49) se obtienen por ciclación en medio básico de las N-etoxicarbonilhidrazidas derivadas de

los ácidos 2-pirrolcarboxílico y 3(5)-pirazolcarboxílico, respectivamente.

3. Por calefacción de los diésteres 1-fenilpirazol-, 1-fenilimidazol-, 1-bencilimidazol-4,5-dicarboxilato de dietilo y 3-fenilisoxazol-, 3-fenilisotiazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo con hidrato de hidrazina se aislan las correspondientes 5,6-dihidroazolo[4,5-d]piridazina-4,7-dionas (51, 53, 56, 59, y 64).

4. El tratamiento de los diésteres pirazol-, imidazol-, 2-feniloxazol-, tiazol- y 2-feniltiazol-4,5-dicarboxilato de dietilo con hidrato de hidrazina proporciona las dihidrazidas correspondientes, cuya posterior ciclación en medio ácido conduce a las azolopiridazinas 50, 52, 62, 67 y 68 buscadas.

5. Las hidrazidas 5,6-dihidroisoxazolo[4,5-d]piridazina (58) y 5,6-dihidrooxazolo[4,5-d]piridazina-4,7-diona (61) no se han podido preparar utilizando los procedimientos descritos, aislándose productos de polimerización.

6. La oxidación de las hidrazidas cíclicas sintetizadas con tetraacetato de plomo en presencia de un dieno conduce, en todos los casos, a los cicloaductos esperados, con excepción de las hidrazidas derivadas de pirazol, imidazol y tiazol que se polimerizan en las condiciones de reacción debido a su mayor inestabilidad.

Por tanto, la presencia del heterociclo pentagonal no afecta a la reactividad filodiénica del anillo de piridazina-3,6-diona, pudiéndose obtener así distintos sistemas tricíclicos.

cos que se describen por primera vez.

7. Las reacciones de cicloadición con dienos simétricamente sustituidos, tales como 2,3-dimetilbutadieno y (E,E)-2,4-hexadieno, proporcionan un único compuesto en cada caso.

8. La equivalencia de los protones metilénicos en los cicloaductos derivados de 2,3-dimetilbutadieno pone de manifiesto la existencia de equilibrio conformacional en el anillo de tetrahidropiridazina.

9. Los datos espectroscópicos de los cicloaductos derivados de (E,E)-2,4-hexadieno, de estereoquímica *cis*, indican que el anillo de tetrahidropiridazina posee una conformación de tipo bote.

10. Las reacciones de cicloadición efectuadas con dienos asimétricamente sustituidos tales como isopreno, 1,3-pentadieno y 2-metil-1,3-pentadieno conducen, en general, a mezclas de cicloaductos regioisómeros como consecuencia de la asimetría de las quinonas de partida.

11. En la reacción con isopreno, los cicloaductos regioisómeros se forman, en general, en proporciones próximas al 50 %. Su asignación estructural se ha realizado atendiendo al desplazamiento químico y a la multiplicidad de las señales correspondientes a los grupos metileno. En estos compuestos se observa igualmente la existencia de equilibrio conformacional en el anillo de tetrahidropiridazina.

12. En los cicloaductos derivados de 1,3-pentadieno y 2-metil-1,3-pentadieno, el equilibrio confor-

macional está congelado, ocupando el grupo metilo contiguo a uno de los nitrógenos piridazínicos una disposición pseudoaxial para minimizar su interacción con el grupo carbonilo contiguo.

13. La presencia de un sustituyente en posición 1 ó 3 del heterociclo pentagonal condiciona la estereoquímica de la reacción con dienos 1-metilsustituídos, aislándose como único producto o como producto mayoritario el cicloaducto en el que el grupo metilo está lo más alejado posible del sustituyente del heterociclo pentagonal.

14. Los datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN de los cicloaductos fenilsustituídos sobre el heterociclo pentagonal indican la falta de coplanaridad entre el anillo bencénico y el anillo heterocíclico.

15. El tratamiento con ácido sulfúrico concentrado a temperatura ambiente de los cicloaductos obtenidos a partir de 2,3-dimetilbutadieno, isopreno y 2-metil-1,3-pentadieno conduce, en cada caso, a una mezcla de compuestos resultantes de la isomerización del doble enlace creado en la cicloadición a cada una de las posiciones contiguas a los átomos de nitrógeno piridazínicos.

16. El tratamiento con ácido sulfúrico concentrado no afecta a los heterociclos pentagonales existentes en los cicloaductos estudiados.

17. La asignación estructural de los derivados isomerizados puede realizarse a partir de sus datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN, teniendo en cuenta el apantallamiento experimentado por el grupo carbonilo más próximo al doble enlace carbono-carbono



formado en la isomerización.

## 6. BIBLIOGRAFIA

6. BIBLIOGRAFIA

1. M. Quinteiro, C. Seoane y J. L. Soto, Heterocycles, 1978, 9, 1771.
2. F. Gómez-Contreras, y M. Lora-Tamayo, Heterocycles, 1979, 13, 389.
3. R.A. Clement, J. Org. Chem., 1960, 25, 1724.
4. T. J. Kealy, J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 966.
5. F. Gómez-Contreras, Tesis Doctoral, Universidad Complutense, Madrid (1976).
6. T. J. Kealy, U.S. Patent, 3,062,820 (1962). C.A., 1963, 58, 9101e.

7. V.V. Kane y S.D. Levine, U.S. Patent 4, 250, 180, (1981), C.A. 1981, 94, 208893s.
8. C.R. Davies y J.S. Davies, J. Chem. Soc. Perkin I, 1976, 2390.
9. O. Abou-Teim, R.B. Jansen, J.F.W. Mc Owie y D.H. Perry, J. Chem. Soc., Perkin I, 1980, 1841.
10. F. Arcamore, "Doxorubicin Anticancer Antibiotics" in "Medical Chemistry", Academic Press, New York, vol. 17 (1981).
11. M.C. Cano Benjumea, Tesis Doctoral, Universidad Complutense, Madrid (1989).
12. R.A. Clement, J. Org. Chem., 1962, 27, 1115.
13. B. González, M. Lora-Tamayo, M. Pardo, J.L. Soto, y M.J. Verde, An. Quim., 1982, 78C, 328.
14. K.D. Gundermann, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1968, 7, 480.
15. M.F. Braña y J.L. Soto, An. Quim., 1974, 70, 970.

16. B. López, M. Lora-Tamayo, P. Navarro y J.L. Soto, Heterocycles, 1974, 2, 649.
17. M. Lora-Tamayo, B. López, P. Navarro, L. Palacios y F. Gómez-Contreras, An. Quim., 1983, 79C, 138.
18. E.H. White, E.G. Nash, D.R. Roberts y O.C. Zafiriou, J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 5932.
19. L. Campayo, B. Jimenez, T. Manzano y P. Navarro, Synthesis, 1985, 197.
20. M. Lora-Tamayo, J.L. Soto y E. de Toro, An. Quim., 1969, 65, 1125.
21. M.G. de Amezua, M. Lora-Tamayo, J.L. Soto y E. de Toro, An. Quim., 1970, 66, 561.
22. G. Adembri, F. de Sio, R. Nevi y M. Scotton, J. Chem. Soc. (C), 1968, 2857.
23. B.T. Gillis y J.C. Valentour, J. Heterocyclic Chem., 1971, 8, 13.
24. B. Yruretagoyena Solesio, Tesis Doctoral, Universidad Complutense, Madrid (1990).

25. A.B. Teocharis y N.E. Alexandrou, J. Heterocyclic Chem., 1990, 27, 1741.
26. A. Landa, C. Seoane y J.L. Soto, An. Quim., 1974, 70, 962.
27. S. Takase y F. Motoyama, Bull. Chem. Soc. Japan, 1970, 43, 3926.
28. T. Sheradsky y R. Moshenberg, J. Org. Chem., 1986, 51, 3123.
29. E.H. White, D.F. Roswell y O.C. Zafirion, J. Org. Chem., 1969, 34, 2462.
30. M. Lora-Tamayo, P. Navarro, M. Pardo y J.L. Soto, An. Quim., 1975, 71, 400.
31. M. Lora-Tamayo, P. Navarro, M.D. Romero y J.L. Soto, An. Quim., 1981, 77C, 296.
32. F. Gómez-Contreras, M. Lora-Tamayo y P. Navarro, Tetrahedron, 1977, 33, 2109.
33. F. Gómez-Contreras, M. Lora-Tamayo, P. Navarro y M. Pardo, Tetrahedron, 1978, 34, 3499.

34. M.C. Cano, F. Gómez-Contreras y P. Navarro, An. Quim., 1980, 76C, 147.
35. O. Chapman y S. Dominiani, J. Org. Chem., 1966, 31, 3862.
36. B. López, M. Lora-Tamayo y P. Navarro, Heterocycles, 1977, 7, 953.
37. M. F. Braña, M. Lora-Tamayo, P. Navarro y J.L. Soto, Tetrahedron Letters, 1969, 20, 1523.
38. A.M. Sanz, Tesis Doctoral, Universidad Complutense Madrid (1989).
39. F. Gómez-Contreras, M. Lora-Tamayo y A.M. Sanz, Heterocycles, 1987, 25, 193.
40. F. Gómez-Contreras, M. Lora-Tamayo y A.M. Sanz, Heterocycles, 1989, 28, 791.
41. S. Yamada, T. Suzuki y H. Takayama, J. Org. Chem., 1983, 48, 3483.
42. W. Reischl y E. Zbiral, Liebigs Ann. Chem., 1978, 745.

43. D.L. Forster, T.L. Gilchrist, C.W. Rees y E. Stanton, Chem. Comm., 1971, 695.
44. K.J. Gould, N.P. Hacker, J.F.W. McOmie y D.H. Perry, J. Chem. Soc. Perkin I, 1980, 1834.
45. P. Navarro, Tesis Doctoral, Universidad Complutense, Madrid (1971).
46. M. Lora-Tamayo, P. Navarro, D. Romero y J.L. Soto, Heterocycles, 1976, 5, 135.
47. F. Gómez-Contreras y P. Navarro, J. Heterocyclic Chem., 1979, 16, 1035.
48. M.C. Cano, F.Gómez-Contreras y A.M. Sanz, J. Heterocyclic Chem., 1980, 17, 1265.
49. M.C. Cano, F.Gómez-Contreras y M. Lora-Tamayo, J. Chem. Soc. Perkin I, 1991, 273.
50. R.G. Jones, J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 159.
51. F.P. Doyle, M.D. Mehta, G.S. Sach y J.L. Pearson, J. Chem. Soc., 1958, 4458.



52. L.F. Fieser y M. Fieser, "Reagents for Organic Synthesis" 1, 191, 2, 102, John Wiley and Sons, Inc., 1967.
53. H.L. Yale, K. Losee, J. Martins, M. Holsing, F.M. Perry y J. Bernstein, J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 1933.
54. J.C.Lancelot, D. Maume y M. Robba, J. Heterocyclic Chem., 1980, 17, 625.
55. J.C.Lancelot, D. Maume y M. Robba, J. Heterocyclic Chem., 1981, 18, 743.
56. J.C.Lancelot, D. Maume y M. Robba, J. Heterocyclic Chem., 1981, 18, 1319.
57. J. Elquero, G. Guiraud y R. Jacquier, Bull. Soc. Chim. Fr., 1966, 2, 619.
58. J.C.Lancelot, D. Maume y M. Robba, J. Heterocyclic Chem., 1982, 19, 817.
59. R.G. Jones, J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 3684.
60. R.G. Jones y C.W. Whitehead, J. Org. Chem., 1955, 20, 1342.

61. L. Bauer, C.N.V. Nabury y G. Dhawan, J.Heterocyclic Chem., 1964, 5, 275.
62. R.G. Jones, J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 644.
63. Z. Eckstein, J. Plenkiewicz y M. Sak, Rocz. Chem., 1967, 41, 493. C.A., 1967, 57, 82381v.
64. R.G. Jones, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 1085.
65. J.A. Carbon, J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 6083.
66. I. Erichomovitch y F.L. Chubb, Can. J. Chem., 1966, 44, 2095.
67. a. R. Huisgen, W. Mack y E. Anneser, Angew. Chem., 1961, 73, 656.  
b. R. Huisgen y W. Mack, Tetrahedron Lett., 1961, 583.  
c. R. Huisgen, W. Mack y E. Anneser, Tetrahedron Lett., 1961, 587.
68. H. Bredereck y R. Bangert, Angew. Chem., 1962, 74, 905.
69. H. Bredereck y R. Bangert, Chem. Ber., 1964, 97, 1414.

70. W.K. Anderson y A.N. Jones, J. Med. Chem., 1984, 27, 1559.
71. G. Tarzia, P. Schiatti, D. Selva, D. Favara y S. Ceriani, Eur. J. Med. Chem., 1976, 11, 263.
72. A. Pinner, Chem. Ber., 1883, 16, 1664.
73. J.E. Franz y H.K. Pearl, J. Org. Chem., 1976, 41, 1296.
74. R.K. Howe, T.A. Gunter, L.G. Carter, L.L. Black y J.E. Franz, J. Org. Chem., 1978, 43, 3736.
75. L. Bauer y C.S. Mahajanshetti, J. Heterocyclic Chem., 1968, 5, 331.
76. M. Erlenmeyer, Helv. Chim. Acta, 1948, 31, 2071.
77. M. Robba e Y. Le Guen, Bull. Soc. Chim. Fr., 1970, 12, 4317.
78. G.W. Holton, G. Parker y A. Robertson, J. Chem. Soc., 1949, 2050.
79. R.S. Budhram, B.C. Uff, R.A. Jones y R.O. Jones, Org. Mag. Resonance, 1980, 13, 89.

80. T.J. Batterham, "NMR Spectra of Simple Heterocycles", John Wiley & Sons, 1973.
81. P. Sohar, O. Fehér y E. Tihany, Org. Mag. Resonance, 1979, 12, 205.
82. a). E. González, R. Faure, E.J. Vincent, M. Espada y J. Elguero, Org. Mag. Resonance, 1979, 12, 587.  
b). M. Begtrup, Acta Chem. Scand., 1973, 27, 3101.
83. F. Johnson, Chem. Rev., 1968, 68, 375.